

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3930928 A1

(51) Int. Cl. 5:
A 61 K 37/02
A 61 K 9/00

(21) Aktenzeichen: P 39 30 928.2
(22) Anmeldetag: 15. 9. 89
(43) Offenlegungstag: 22. 3. 90

(30) Unionspriorität: (17) (33) (31)
16.09.88 GB 21754/88 09.02.89 GB 02903/89
09.02.89 GB 02900/89

(71) Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

(72) Erfinder:
Hauer, Birgit, Dr., 7830 Freiburg, DE; Meinzer, Armin, Dr.;
Posanski, Ulrich, Dr., 7800 Freiburg, DE; Richter,
Friedrich, Dr., Schönbühl-Utzenen, CH

(54) Cyclosporin enthaltende pharmazeutische Formulierungen

Beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein Cyclosporin, wie Ciclosporin oder [Nva]²-Ciclosporin, in Form eines sogenannten Mikroemulsionsvorkonzentrats oder einer Mikroemulsion enthalten. Diese Zusammensetzungen enthalten gewöhnlich als Komponente 1.1. einen C₁-C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofuryldiether oder -telether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols, wie Transcutol oder Glycofurol, als hydrophile Komponente. Ferner gehören hierzu auch Zusammensetzungen, die ein Cyclosporin und eine Komponente 1.1. und zweckmäßigerweise auch einen Saccharidmonoester, wie Raffinosemonolaurat oder Saccharosemonolaurat, enthalten. Geeignete Dosierungsformen sind topische Formulierungen und insbesondere orale Dosierungsformen.

DE 3930928 A1

DE 3930928 A1

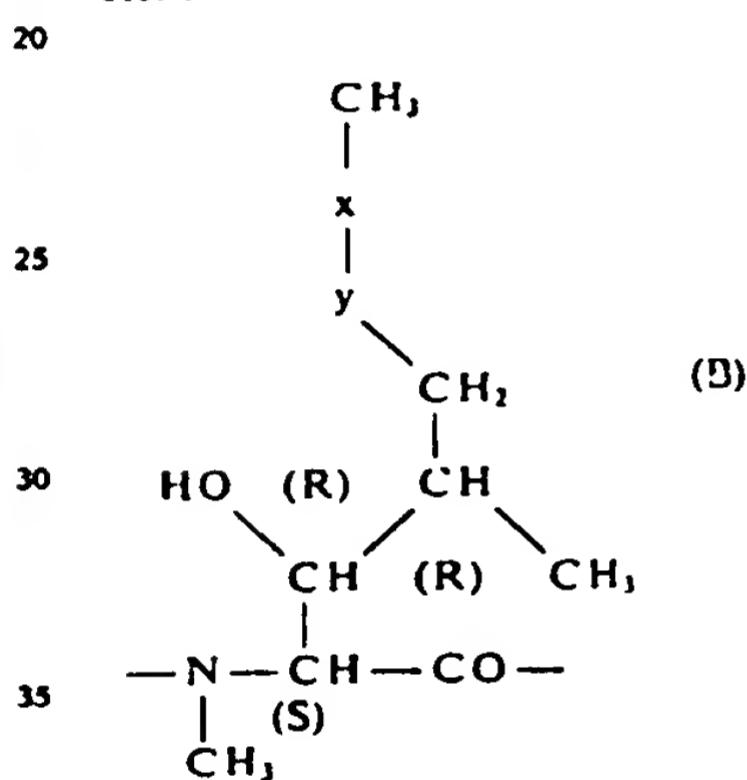
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue galenische Formulierungen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten.

5 Die Cyclosporine umfassen eine Klasse strukturell distinktiver cyclischer poly-N-methylierter Undecapeptide, die gewöhnlich über pharmakologische Eigenschaften, insbesondere immunsuppressive Eigenschaften, antiinflammatorische Eigenschaften und/oder antiparasitische Eigenschaften verfügen. Das erste Cyclosporin, welches isoliert worden ist, war der natürlich vorkommende fungale Metabolit Ciclosporin oder Cyclosporin, das auch als Cyclosporin A bekannt ist und im Handel unter den eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUN® oder SANDIMMUNE® erhältlich ist. Ciclosporin stellt das Cyclosporin der folgenden Formel A dar

15 MeBmt- α Abu-Sar-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal —
I 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

worin —MeBmt— für den N-Methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonylrest der folgenden Formel B steht



Hierin steht —x—y— für —CH=CH— (trans).

40 Als Stamm der Klasse ist dem Ciclosporin bisher die größte Aufmerksamkeit zuteil geworden. Die klinischen Versuche mit Ciclosporin erstreckten sich in erster Linie auf seinen Einsatz als Immunsuppressivum, und zwar insbesondere auf dessen Anwendung bei der Behandlung von Empfängern von Organtransplantaten, wie Herztransplantaten, Lungentransplantaten, Herz-Lungen-Transplantaten, Lebertransplantaten, Nierentransplantaten, Pankreastransplantaten, Knochenmarktransplantaten, Hauttransplantaten oder Hornhauttransplantaten, und hier insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Anwendungsbereich hat sich Ciclosporin als sehr erfolgreich durchgesetzt.

45 Gleichzeitig wurde Ciclosporin bezüglich seiner Eignung zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten und entzündlicher Zustände untersucht, und zwar insbesondere entzündlicher Zustände mit einer autoimmunen Komponente als Krankheitsursache, wie von Arthritis (beispielsweise Arthritis rheumatica, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und von rheumatischen Krankheiten, und in der Literatur wird ausführlich über die bei diesen Untersuchungen in vitro an Tiermodellen und bei klinischen Versuchen erhaltenen Ergebnisse berichtet. Zu Autoimmunkrankheiten, für deren Behandlung Ciclosporin vorgeschlagen oder angewandt wurde, gehören beispielsweise autoimmune hämatologische Störungen (wie hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Anämie mit reinem Erythrocytenabfall und idiopathische Thrombocytopathie), systemischer Lupus erythematoses, Polychondritis, Sklerodermie, Wegener-Granulomatose, Dermatomyositis, chronische akute Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Erkrankungen des Darms (wie Colitis ulcerosa und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Grave-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre biliäre Zirrhose, juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ 1), Uveitis (anterior und posterior), vernal Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca, interstittielles Lungensyndrom, psoriatische Arthritis und Glomerulonephrose (mit und ohne Nephrosesyndrom unter Einschluß von idiopathischem Nephrosesyndrom oder Minimalschaden-nephropathie).

50 Ciclosporin wurde auch bereits bezüglich seiner möglichen Anwendbarkeit auf anderen Gebieten untersucht, wie als Mittel gegen Parasiten, insbesondere Mittel gegen Protozoen, wobei auch Möglichkeiten seiner Anwendung zur Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis und in neuerer Zeit für die Anwendung als Mittel zur Umkehrung oder Aufhebung einer Resistenz von Tumoren gegen antineoplastische Mittel und dergleichen vorgeschlagen wurden.

55 Seit der ursprünglichen Auffindung von Ciclosporin wurde eine breite Vielfalt an natürlich vorkommenden Cyclosporinen isoliert und identifiziert, wobei auch viele weitere nichtnatürliche Cyclosporine durch Totalsyn-

DE 39 30 928 A1

these oder Halbsynthese oder durch Anwendung abgewandelter Züchtungstechniken hergestellt wurden. Die Cyclosporine stellen somit nun eine bedeutende Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine A bis Z (Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 (1977) (Traber et al), Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 (1982) (Traber et al), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273 bis 240 (1982) (Kobel et al) und Progress in Allergy 38, Seiten 28 bis 45 (1986) (Wartburg et al) und auch verschiedene nichtnatürliche Cyclosporinderivate sowie künstliche oder synthetische Cyclosporine unter Einschluß der sogenannten Dihydrocyclosporine, bei denen die Brücke —x—y— des Restes —MeBmt— (obige Formel B) gesättigt ist, so daß —x—y— für —CH₂—CH₂— steht, derivatisierte Cyclosporine, bei denen am α-Kohlenstoffatom des Sarcosylrests in der Stellung 3 des Cyclosporinmoleküls ein weiterer Substituent eingeführt ist, Cyclosporine, bei denen der Rest —MeBmt— in einer isomeren Form vorhanden ist, bei denen beispielsweise die Konfiguration der Stellungen 6' und 7' des Rests —MeBmt— eine cis-Konfiguration und keine trans-Konfiguration ist, und Cyclosporine, bei denen an bestimmten Stellungen in der Peptidsequenz unterschiedliche Aminosäuren eingebaut sind, was beispielsweise durch die von R. Wenger entwickelten Verfahren zur Herstellung von Cyclosporinen durch Totalsynthese erfolgen kann, und hierzu wird beispielsweise hingewiesen auf Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 (1977) (Traber et al), Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 (1982) (Traber et al), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273 bis 240 (1982) (Kobel et al), US-A 41 08 985, US-A 42 10 581, US-A 42 20 641, EU-A 00 34 567, EU-A 00 56 782, WO-A 86/02080, Transp. Proc. 15, Ergänzungsband 1, Seite 2230 (1983) (Wenger), Angew. Chem. Int. Ed. 24, Seite 77 (1985) (Wenger) und Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 50, Seite 123 (1986) (Wenger).

Die Cyclosporine stellen somit nun in der Tat eine sehr breite Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise [Thr]¹-,[Val]²-,[Nva]²- und [Nva]²-[Nva]³-Ciclosporin, welche auch als Cyclosporine C, D, G und M bekannt sind, [3-¹C Acyl-MeBmt]¹-Ciclosporin, das auch als Acetat von Cyclosporin A bekannt ist, [Dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin, das auch als Dihydrocyclosporin D bekannt ist, [(D)Fluormethyl-Sar]³-Ciclosporin, [(D)Ser]³-Ciclosporin, [Melle]¹¹-Ciclosporin, [(D)MeVal]¹¹-Ciclosporin, das auch als Cyclosporin H bekannt ist, [MeAla]⁶-Ciclosporin, [(D)Pro]³-Ciclosporin und dergleichen.

Nach der nun für Cyclosporine anerkannten Nomenklatur werden diese Verbindungen durch Bezugnahme auf die Struktur von Ciclosporin definiert, nämlich von Cyclosporin A. Dies erfolgt zuerst durch Angabe der vorhandenen Aminosäurereste, die sich von den im Ciclosporin vorhandenen Resten unterscheiden, so daß beispielsweise die Bezeichnung [(D)Pro]³ besagt, daß das fragliche Cyclosporin in Stellung 3 einen Rest —(D)Pro— und keinen Rest —Sar— aufweist, wobei dann der Begriff Ciclosporin zur Charakterisierung der verbleibenden Reste herangezogen wird, die mit den im Ciclosporin vorhandenen Resten identisch sind. Einzelne Reste werden ausgehend vom Rest —MeBmt— oder vom Rest —DihydroMeBmt— in Stellung 1 numeriert.

Sehr viele dieser weiteren Cyclosporine verfügen über eine zu Ciclosporin vergleichbare oder noch spezifischere Brauchbarkeit, beispielsweise eine Wirksamkeit insbesondere zur Umkehr der Resistenz von Tumoren gegen eine therapeutische Behandlung mit Cytostatika, und in der Literatur gibt es eine Fülle von Vorschlägen für die Anwendung solcher Cyclosporine als therapeutische Mittel.

Trotz des sehr bedeutenden Beitrages, den Ciclosporin insbesondere auf dem Gebiete der Organtransplantation und der therapeutischen Behandlung von Autoimmunkrankheiten liefert hat, sind die Schwierigkeiten, die der Schaffung wirksamerer und bequemer von verabreichender galenischer Formen entgegenstehen, und auch die bisher bekannten unerwünschten Nebenreaktionen, insbesondere nephrotoxische Reaktionen, bisher offenbar ernsthafte Hinderungsgründe für eine breitere Verwendung und Anwendung dieser Wirkstoffe gewesen. Die Cyclosporine sind stark hydrophobe Substanzen. Entsprechende flüssige Formulierungen von Cyclosporinen, wie Formulierungen für eine orale Verabreichung, beruhen bisher vorwiegend auf der Anwendung von Ethanol und Ölen oder ähnlichen Hilfsstoffen als Trägermedien. Die handelsübliche Trinklösung von Ciclosporin enthält als Trägermedium beispielsweise Ethanol und Olivenöl in Verbindung m. Labrafil als oberflächenaktives Mittel, wozu beispielsweise auf US-A 43 88 307 hingewiesen wird. Die Anwendung einer solchen Trinklösung oder ähnlicher bekannter Zusammensetzungen ist jedoch mit einer Reihe von Schwierigkeiten verbunden.

Die Notwendigkeit zum Einsatz von Ölen oder Trägern auf Ölbasis kann den Zubereitungen einen unangenehmen Geschmack verleihen oder ihre Annehmbarkeit in anderer Weise verringern, und zwar insbesondere bei einer Langzeittherapie. In Form von Gelatinekapseln lassen sich diese Effekte jedoch maskieren. Um das Cyclosporin in Lösung zu halten, ist es jedoch notwendig, den Gehalt an Ethanol hoch zu halten. Durch Verdampfung des Ethanoles beispielsweise aus Kapseln oder aus sonstigen Formen nach dem Öffnen kommt es jedoch zur Ausfällung von Cyclosporin. Befinden sich solche Zusammensetzungen daher beispielsweise in Weichgelatinekapseln, dann erfordert die erwähnte besondere Schwierigkeit eine Verpackung des eingekapselten Produkts in ein luftdichtes Behältnis, nämlich beispielsweise in eine Verpackung in Form einer luftdichten Blase oder einer entsprechenden Aluminiumfolie. Hierdurch wird das Produkt jedoch sowohl voluminöser als auch teurer in seiner Herstellung. Auch sich die Aufbewahrungscharakteristiken solcher Formulierungen alles andere als ideal.

Weiter sind auch die Bioverfügbarkeitsdaten, die sich unter Verwendung der bekannten oralen Dosierungssysteme von Cyclosporin erzielen lassen, niedrig und schwanken ziemlich breit zwischen den jeweiligen Empfängern, den Arten der jeweiligen Patienten und sogar bei den einzelnen Empfängern zu unterschiedlichen Zeiten während des Verlaufs der therapeutischen Behandlung. In der Literatur wird daher berichtet, daß sich durch die derzeit verfügbare therapeutische Behandlung unter Anwendung der im Handel befindlichen Trinklösungen von Ciclosporin im Mittel eine absolute Bioverfügbarkeit von nur etwa 30 Prozent ergibt, wobei ausgeprägte Abweichungen zwischen den einzelnen Patientengruppen bestehen, wie zwischen Empfängern von Lebertransplantaten (verhältnismäßig niedrige Bioverfügbarkeit) oder Knochenmarktransplantaten (verhältnismäßig hohe Bioverfügbarkeit). Die berichteten Abweichungen in der Bioverfügbarkeit zwischen den jeweiligen Empfängern schwanken zwischen einem Prozent oder einigen Prozent bei gewissen Patienten und bis zu 90 Prozent oder

noch mehr bei anderen Patienten. Ferner ist auch, wie bereits erwähnt, eine ausgeprägte Veränderung der Bioverfügbarkeit bei den jeweiligen Patienten im Laufe der Zeit zu beobachten.

Zur Erzielung einer wirksamen immunsuppressiven therapeutischen Behandlung müssen die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Cyclosporin innerhalb eines bestimmten Bereichs gehalten werden. Der jeweils erforderliche Bereich kann schwanken in Abhängigkeit vom jeweils zu behandelnden Zustand, wie der Frage, ob die jeweilige Behandlung der Verhinderung einer Abstoßung des Transplantats oder der Steuerung einer Autoimmunkrankheit dienen soll, und in Abhängigkeit davon, ob zugleich mit der therapeutischen Behandlung mittels Cyclosporin eine therapeutische Behandlung mit einem anderen immunsuppressiven Mittel angewandt wird oder nicht. Infolge der breiten Schwankung der Bioverfügbarkeitswerte, die sich mit den herkömmlichen Dosierungsformen von Cyclosporin ergeben, schwanken die Tagesdosen, die zur Erzielung der erforderlichen Blutserumspiegel notwendig sind, ebenfalls stark von Empfänger zu Empfänger und sogar bei einem einzelnen Empfänger. Die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen, müssen daher in regelmäßigen und häufigen Intervallen überwacht werden. Eine solche Überwachung wird im allgemeinen durch Anwendung von Radioimmunversuchen oder vergleichbaren Immunversuchen durchgeführt, beispielsweise durch Einsatz von auf monoklonalen Antikörpern beruhenden Verfahren, und muß, wie bereits erwähnt, auf regelmäßiger Basis vorgenommen werden. Dies ist zwangsläufig zeitaufwendig und mühsam, so daß sich die Gesamtkosten der therapeutischen Behandlung hierdurch wesentlich erhöhen.

Zu diesen sehr bedeutenden praktischen Schwierigkeiten kommt noch das bereits erwähnte Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen, die bei der Anwendung der bisher verfügbaren oralen Dosierungsformen zu beobachten sind.

Für die Lösung dieser verschiedenen Probleme sind im Stand der Technik bereits mehrere Vorschläge gemacht worden, die sowohl feste als auch flüssige orale Dosierungsformen einschließen. Dabei ist jedoch immer die vorherrschende Schwierigkeit bestehen geblieben, daß die Cyclosporine, wie Ciclosporin, von Natur aus in wässrigen Medien unlöslich sind. Es ergeben sich hierbei daher keine Dosierungsformen, die Cyclosporine in so hoher Konzentration enthalten, daß sie sich angenehm anwenden lassen und trotzdem die erforderlichen Kriterien für die Bioverfügbarkeit aufweisen, nämlich eine wirksame Resorption im Magen oder im Darmlumen ermöglichen, sowie beständige und ausreichend hohe Blutspiegel oder Blutserumspiegel ergeben.

Die besonderen Schwierigkeiten, die bei einer oralen Verabreichung von Cyclosporinen auftreten, haben zwangsläufig zu Beschränkungen in der Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Krankheiten geführt, die verhältnismäßig weniger ernst oder gefährlich sind. Ein besonderes Gebiet, wo es Schwierigkeiten dieser Art gibt, ist die Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und anderen Zuständen, welche die Haut beeinflussen, beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Psoriasis und zur Stimulierung des Wachstums von Haar, was ebenfalls bereits vielfach vorgeschlagen worden ist, wie zur Behandlung von Alopezie, wozu es im Laufe des Alterns oder infolge einer Krankheit kommt.

Die orale therapeutische Behandlung mit Ciclosporin hat zwar gezeigt, daß dieser Wirkstoff mit Vorteil auch bei Patienten angewandt werden kann, die beispielsweise an Psoriasis leiden, doch hat das Risiko von Nebenreaktionen, die bei einer oralen therapeutischen Behandlung auftreten, eine allgemeine Anwendung dieses Wirkstoffs bisher verhindert. Es sind auch bereits verschiedene Vorschläge für die Anwendung von Cyclosporinen, wie Ciclosporin, in topischen Formen gemacht worden, wobei auch eine Anzahl an topischen Abgabesystemen beschrieben worden ist. Bei Versuchen mit einer topischen Anwendung konnte jedoch keinerlei therapeutischer Effekt gezeigt werden. Ein Mittel für eine topische Anwendung, durch das die Haut wirksam versorgt wird und das sich beispielsweise für die Behandlung von Psoriasis eignet, würde eine therapeutische Behandlung mit Cyclosporin daher einem Krankheitsbild zugänglich machen, unter dem viele Patienten leiden.

Durch die vorliegende Erfindung werden neue galenische Formulierungen von Cyclosporin bereitgestellt, die die Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrats haben und/oder auf der Anwendung bestimmter Lösungsmittelmedien der im folgenden näher definierten Art beruhen, wodurch sich die bei der bekannten therapeutischen Anwendung von Cyclosporin, wie Ciclosporin, vorhandenen Schwierigkeiten beseitigen oder wesentlich verringern lassen. Dabei hat sich vor allem gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die Herstellung fester, halbfester oder flüssiger Zusammensetzungen ermöglichen, welche ein Cyclosporin in so hoher Konzentration enthalten, daß hierdurch beispielsweise eine bequeme orale Verabreichung möglich ist, während sich zugleich ein verbesserter Wirkungsgrad, beispielsweise in bezug auf das Bioverfügbarkeitsverhalten, erzielen läßt.

Insbesondere hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wirksame Dosierung von Cyclosporin unter gleichzeitiger Verbesserung der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erlauben und daß sich damit auch die Schwankungsbreite der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erniedrigen läßt, die bei der bisherigen therapeutischen Anwendung von Cyclosporin sowohl beim einzelnen Patienten als auch zwischen den verschiedenen Patienten auftritt. Die Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung ermöglicht die Herstellung von Dosierungsformen von Cyclosporin, durch die sich die Schwankungsbreite in den einzelnen Blutspiegeln und Blutserumspiegeln von Cyclosporin zwischen den Dosen für einzelne Patienten und auch zwischen einzelnen Patienten und einzelnen Patientengruppen erniedrigen läßt. Die Erfindung ermöglicht somit eine Erniedrigung der Dosierungsspiegel an Cyclosporin, welche zur Erzielung einer wirksamen therapeutischen Behandlung notwendig sind. Ferner wird hierdurch eine engere Standardisierung und auch Optimierung des ständigen täglichen Dosierungsbedarfs für die einzelnen Patienten möglich, die mit Cyclosporin therapeutisch behandelt werden, und auch für Patientengruppen, welche unter einer vergleichbaren therapeutischen Behandlung stehen.

Durch eine engere Standardisierung der Dosierungsrate für die einzelnen Patienten und der damit als

Antwort verbundenen Blutspiegel oder Blutsruinspiegel und auch durch die Dosierungsparameter und Antwortparameter bei den jeweiligen Patientengruppen läßt sich das Ausmaß der sonst erforderlichen Überwachung erniedrigen, wodurch sich eine wesentliche Senkung der Kosten der jeweiligen therapeutischen Behandlung ergibt.

Durch Herabsetzung der Dosierung oder Standardisierung an Cyclosporin, die zur Erzielung der benötigten Bioverfügbarkeitscharakteristiken notwendig ist, ergibt sich durch die vorliegende Erfindung auch eine Erniedrigung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere nephrotoxischer Reaktionen, bei Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen.

Ferner ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung von Zusammensetzungen, die nicht auf einem Alkanol beruhen und die somit beispielsweise kein oder praktisch kein Ethanol enthalten. Durch solche Zusammensetzungen werden die erwähnten Schwierigkeiten einer mangelnden Stabilität und der damit verbundenen besonderen Verarbeitungsverfahren vermieden, die den bekannten alkanolischen Zusammensetzungen anhaften. Durch die Erfindung werden somit unter anderem Zusammensetzungen geschaffen, die beispielsweise für eine Präsentation in Form von Kapseln, wie Hartgelatinekapseln oder Weichgelatinekapseln, besser geeignet sind und/oder durch welche sich die durch die sonst notwendige Verpackung auftretenden Schwierigkeiten vermeiden oder stark verringern lassen, wie sie oben beispielsweise im Zusammenhang mit Weichgelatinekapseln erwähnt worden sind.

Hinsichtlich einer tropischen Anwendung ermöglicht die vorliegende Erfindung ferner die Herstellung neuer galenischer Formulierungen, die ein Cyclosporin, wie Ciclosporin, als Wirkstoff enthalten, und erlaubt eine verbesserte Behandlung von die Haut beeinträchtigenden Autoimmunkrankheiten, und insbesondere von dermatologischen Krankheiten, die auf einer morbiden Proliferation und/oder Keratinisierung der Epidermis beruhen, wie insbesondere von Psoriasis und atopischer Dermatose. Auf der Erfindung beruhende topisch anwendbare Zusammensetzungen lassen sich auch zur Behandlung von Alopezie, wie zur Erhöhung des Wachstums von Haaren, anwenden.

Eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und die die Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrates haben.

Unter einem Mikroemulsionsvorkonzentrat wird hierbei ein System verstanden, das beim Kontakt mit Wasser, wie bei Zusatz zu Wasser, eine Mikroemulsion ergibt. Bei einer solchen Mikroemulsion handelt es sich im herkömmlich anerkannten Sinn um eine nichtopaque oder praktisch nichtopaque kolloidale Dispersion, die Wasser und organische Komponenten unter Einschluß hydrophober (lipophiler) organischer Komponenten enthält. Mikroemulsionen lassen sich dadurch erkennen, daß sie eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweisen. Sie werden spontan oder praktisch spontan gebildet, wenn ihre Komponenten miteinander in Kontakt gebracht werden. Es ist also hierzu praktisch keine Zufuhr von Energie notwendig, und die Bildung solcher Mikroemulsionen läuft daher beispielsweise ohne Erhitzung oder Anwendung einer hohen Scherkraft oder einer anderen wesentlichen Durchmischung ab. Solche Mikroemulsionen sind thermodynamisch stabil und einphasig.

Sie sind praktisch nicht opaque, nämlich transparent oder opaleszent, wenn sie unter einem optischen Mikroskop betrachtet werden. Sie sind in ihrem nichtgestörten Zustand optisch isotrop, obwohl sich bei einer Beobachtung beispielsweise unter Anwendung einer Röntgenstrahlentechnik eine anisotrope Struktur feststellen läßt.

Die Mikroemulsionen enthalten eine disperse oder stückige (Tröpfchen) Phase, deren Teilchen eine Größe von weniger als 200 nm (2000 Å) haben, wovon ihre optische Transparenz herrührt. Die Teilchen einer Mikroemulsion können kugelig sein, jedoch auch sonstige Strukturen haben, beispielsweise flüssige Kristalle mit lamellaren, hexagonalen oder isotropen Symmetrien sein. Im allgemeinen enthalten die Mikroemulsionen Tröpfchen oder Teilchen mit einer maximalen Abmessung, beispielsweise einem Durchmesser, von weniger als 150 nm (1500 Å), beispielsweise gewöhnlich von 10 bis 100 nm (100 bis 1000 Å).

Bezüglich einer weiteren Diskussion der Eigenschaften von Mikroemulsionen wird beispielsweise hingewiesen auf Progress in Surface and Membrane Science 12, Seiten 405 ff., Academic Press (1975) (Rosof), Dispersion Science and Technology 6, (3), Seiten 317 ff. (1985) (Friberg) und Pharm. Ind. 50, (3), Seiten 310 ff. (1988) Müller et al.).

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, daß es sich bei den erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentraten um galenische Systeme handelt, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und beim Zusammenbringen mit Wasser allein spontan oder praktisch spontan zur Bildung einer Mikroemulsion befähigt sind.

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Form solcher Mikroemulsionsvorkonzentrations, die Cyclosporine als Wirkstoff enthalten, sind neu. Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist daher

(A) eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Cyclosporin als Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ein sogenanntes Mikroemulsionsvorkonzentrat darstellt.

Unter einer pharmazeutischen Zusammensetzung werden hierin Zusammensetzungen verstanden, deren Komponenten oder Bestandteile selbst pharmazeutisch annehmbar sind, so daß diese beispielsweise im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung für eine orale Anwendung annehmbar und im Falle einer beabsichtigten topischen Verabfolgung für eine topische Anwendung annehmbar sind.

Zusätzlich zu dem als Wirkstoff dienenden Cyclosporin enthält das die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bildende Mikroemulsionsvorkonzentrat zweckmäßigerweise auch noch

- (1) eine hydrophile Phase,
- (2) eine lipophile Phase, und
- (3) ein oberflächenaktives Mittel.

Das Cyclosporin wird in der lipophilen Phase getragen. Zweckmäßigerverweise dient sowohl die hydrophile Phase als auch die lipophile Phase als Trägermedium.

Die erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentrate stellen artmäßig sogenannte Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen) dar. Zusammensetzungen geäß der oben unter (A) erwähnten Zusammensetzung können selbstverständlich jedoch auch untergeordnete Mengen an Wasser enthalten oder ansonsten feinstrukturelle Merkmale aufweisen, die für Mikroemulsionen charakteristisch sind, so daß sie artmäßig beispielsweise Mikroemulsionen vom Typ O/W oder W/O (Wasser-in-Öl-Emulsionen) sein können. Von einem Mikroemulsionsvorkonzentrat werden daher im vorliegenden Fall auch solche Möglichkeiten umfaßt.

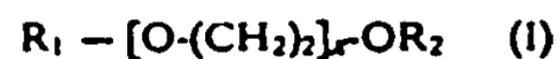
Mikroemulsionen, die sich durch Kontakt der ein Mikroemulsionsvorkonzentrat darstellenden erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit Wasser oder mit einem sonstigen wässrigen Medium ergeben, sind thermodynamisch stabil, was bedeutet, daß sie bei Umgebungstemperatur langzeitig stabil bleiben, so daß sie beispielsweise nicht trüb werden oder 'öpfchen mit einer für Emulsionen regulären Größe bilden oder einen Niederschlag ergeben. Zur Bildung einer Mikroemulsion ist natürlich eine ausreichende Menge an Wasser notwendig. Die obere Grenze für die Verdünnung ist zwar nicht kritisch, doch ist im allgemeinen eine Verdünnung von 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw), beispielsweise von 1 : 5 Gewichtsteilen (ppw) (Mikroemulsionsvorkonzentrat : H₂O) oder darüber geeignet. Beim Kontakt mit Wasser sollen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen darstellenden Mikroemulsionsvorkonzentrate vorzugsweise Mikroemulsionen ergeben können, die bei Umgebungstemperaturen stabil bleiben, was sich beispielsweise durch ein Fehlen irgendeiner optisch beobachtbaren Eintrübung oder Ausfällung äußert, und zwar während einer Zeitdauer von wenigstens 2 Stunden, vorzugsweise von wenigstens 4 Stunden, und insbesondere von wenigstens 12 bis 24 Stunden. Mikroemulsionen, die aus den erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentraten erhältlich sind, weisen beispielsweise bei den oben angegebenen Verdünnungen vorzugsweise eine mittlere Teilchengröße von etwa 150 nm (1500 Å), insbesondere weniger als etwa 100 bis 110 nm (1000 oder 1100 Å), und beispielsweise bis hinab zu etwa 15 oder 20 nm (150 oder 200 Å), auf.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie

- 1.1. einen pharmazeutisch annehmbaren C₁-C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols oder
- 1.2. 1,2-Propylenglykol

als hydrophile Komponenten enthalten.

Geeignete Komponenten 1.1. sind beispielsweise Diether oder Teilether, insbesondere Teilether, von Mono- oder Polyoxyalkandiolen, insbesondere von Mono- oder Dioxyalkandiolen, mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und vor allem mit 4 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise ist der Monoxyalkanolrest oder der Polyoxyalkanolrest geradkettig. Erfindungsgemäß besonders geeignet sind die Diether oder Teilether der allgemeinen Formel (I)



40 worin

R₁ für C₁-C₅-Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl steht,

R₂ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl ist, und

x eine Zahl von 1 bis 6, insbesondere von 1 bis 4 und vor allem von etwa 2, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die Teilether der oben definierten Art, beispielsweise Produkte der angegebenen allgemeinen Formel (I), worin R₂ Wasserstoff ist.

Die C₁-C₅-Alkylreste in den oben definierten Ethern können verzweigt oder geradkettig sein, und Beispiele hierfür sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und t-Butyl.

Solche Ether sind bekannte und im Handel erhältliche Produkte oder können analog zu bekannten Produkten hergestellt werden. Besonders bevorzugte Produkte der Formel (I), die erfindungsgemäß zur Anwendung gelangen können, sind die Produkte, die unter den Warenbezeichnungen Transcutol und Glycofurol im Handel erhältlich sind.

Transcutol ist die Verbindung Diethylenglykolmonoethylether der Formel (I) mit R₁ = C₂H₅, R₂ = H und x = 2.

Glycofurol, das auch als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether oder α -(Tetrahydrofuran)- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl) bekannt ist, hat die Formel I mit



55

R₂ = H und x = ein Mittelwert von 1 bis 2. Diese Verbindung hat ein mittleres Molekulargewicht von etwa 190, einen Siedepunkt von etwa 80 bis 100°C (bei 40 N/m²), eine Dichte von etwa 1,070 bis 1,090 g/cm³ (bei 20°C), einen Hydroxylwert von etwa 300 bis 400, einen Brechungsindex von etwa 1,4545 (D-Linie von Natrium, 589 nm) (bei 40°C) und eine Viskosität von etwa 8 bis 18 mN s/m² (bei 20°C). Bezüglich weiterer Informationen hierüber wird beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seite 127 (1986) und auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 577 (1989) von Fiedler hingewiesen.

Die genauen Eigenschaften von Glycofurol schwanken in Abhängigkeit von seiner relativen Reinheit. Sorten

DE 39 30 928 A1

schlechterer Qualität enthalten ziemliche Mengen an T. trihydrofurfurylalkohol und anderen Verunreinigungen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird daher vorzugsweise Glycosural 75 verwendet, bei dem es sich um ein Produkt mit den oben angegebenen Eigenschaften handelt und bei dem der Anteil, welcher der obigen Formel (1) entspricht, worin x für 1 bis 2 steht, im Minir. im 95 Prozent beträgt.

Es hat sich vor allem gezeigt, daß die Verwendung von Komponenten der obigen unter 1.1. und 1.2. definierten Art Zusammensetzungen gemäß (A) ergibt, daß in hydrophile Phase sich besonders gut als Trägermedium für Cyclosporin eignet, da eine solche hydrophile Phase eine Beladung der Zusammensetzung mit Cyclosporin ermöglicht, die für eine beg. me therapeutische Dosierung, beispielsweise für eine orale Verabfolgung, ausreichend ist.

Zusammensetzungen der oben unter (A) genannten Art, die als hydrophile Phase Komponenten der oben unter 1.1. und/oder 1.2. definierten Art enthalten, können natürlich zusätzlich auch einen oder mehrere weitere Bestandteile als Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Vorzugsweise handelt es sich bei solchen weiteren Komponenten jedoch um Materialien, in denen das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin ausreichend löslich ist, so daß hierdurch die Wirksamkeit der als Trägermedium für das Cyclosporin dienenden hydrophilen Phase nicht wesentlich verschlechtert wird. Beispiele für solche möglichen weiteren Komponenten der hydrophilen Phase sind niedere Alkohole, beispielsweise $C_1 - C_5$ -Alkanole, insbesondere Ethanol.

Die Anwendung von Alkanolen, wie Ethanol, als Komponente der hydrophilen Phase ist erfindungsgemäß zwar möglich, aus den oben bereits diskutierten Gründen im allgemeinen jedoch weniger bevorzugt. Die Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art beruhen daher vorzugsweise nicht auf Alkanolen, was bedeutet, daß v. kein Alkanol als vorwiegende Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Die hydrophile Phase enthält zweckmäßigerweise weniger als 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 25 Gewichtsprozent, und insbesondere weniger als 10 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten. Am günstigsten ist die hydrophile Phase frei oder praktisch frei von alkanolischen Komponenten, so daß sie im allgemeinen weniger als 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise nur 0 Gewichtsprozent bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten enthält. Unter einem Alkanol werden dabei insbesondere $C_1 - C_5$ -Alkanole, und vor allem Ethanol, verstanden.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der hydrophilen Phase der oben unter (A) definierten Zusammensetzungen besteht überhaupt oder im wesentlichen aus Komponenten der oben unter 1.1. oder 1.2. definierten Art, und vor allem aus Transcutol, Glycosural und/oder 1,2-Propylenglycol. Am günstigsten besteht diese hydrophile Phase insgesamt oder praktisch insgesamt entweder aus den Komponenten 1.1. oder aus der Komponente 1.2.

Zusammensetzungen gemäß der obigen Definition (A), die eine Komponente 1.1., und insbesondere Glycosural, enthalten, sind von besonderem Interesse, da sie sich besonders gut in Weichgelatinekapselfen einschließen lassen. Von solchen Zusammensetzungen hat sich erfindungsgemäß auch ergeben, daß sie überraschenderweise besonders stabil sind, wie beispielsweise an Langzeitstabilitätsprüfungen bei normalen und erhöhten Temperaturen gezeigt werden konnte. Derartige Zusammensetzungen werden daher vor allem den Schwierigkeiten besonders gerecht, mit denen man es beim Transport und bei der Aufbewahrung arzneilicher Produkte unter Einschluß einer Langzeitaufbewahrung beim Endverbraucher zu tun hat, wie in Hospitalen, Kliniken und ähnlichen Einrichtungen.

Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art enthalten ferner auch eine lipophile Phase (2).

Zu geeigneten Komponenten, die sich als lipophile Phase verwenden lassen, gehören alle pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, die sich mit der jeweils gewählten hydrophilen Phase, wie einer hydrophilen Phase der oben unter 1.1. oder 1.2. definierten Art, nicht vermischen lassen. Solche Lösungsmittel weisen zweckmäßigerverweise keine oder praktisch keine oberflächenaktive Funktion auf. Besonders geeignete Komponenten, die als Komponenten (2) für die lipophile Phase verwendet werden können, sind beispielsweise folgende:

Fettsäuretriglyceride, vorzugsweise Fettsäuretriglyceride mit mittlerer Kettenlänge. Besonders eignen sich neutrale Öle, wie neutrale Pflanzenöle, und insbesondere fraktionierte Kokosnussöle, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Miglyol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 808 bis 809, (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

Miglyol 810

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C_6 maximal 2 Prozent, C_8 etwa 65 bis 75 Prozent, C_{10} etwa 25 bis 35 Prozent und C_{12} maximal 2 Prozent auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 360 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

Miglyol 812

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C_6 maximal 3 Prozent, C_8 etwa 50 bis 65 Prozent, C_{10} etwa 30 bis 45 Prozent und C_{12} maximal 5 Prozent auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 330 bis 345 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

Miglyol 818

5 Triglyceride von Caprylsäure, Caprinsäure und Linolensäure mit einem Molekulargewicht von etwa 510. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C₆ maximal 3, C₈ etwa 45 bis 60, C₁₀ etwa 25 bis 40, C₁₂ etwa 2 bis 5 und C_{18:2} etwa 4 bis 6 auf, hat eine Säurezahl von maximal 0,2, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 315 bis 335 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 10.

Captex 355(1)

10 Triglycerid von Caprylsäure und Caprinsäure. Dieses Triglycerid weist einen Fettsäuregehalt von Capronsäure von etwa 2 Prozent, an Caprylsäure von etwa 55 Prozent und an Caprinsäure von etwa 42 Prozent auf. Es hat eine Säurezahl von maximal 0,1, weist eine Verseifungszahl von maximal etwa 325 bis 340 auf und verfügt über eine Iodzahl von maximal 0,5.

15 Ferner sind auch Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure geeignet, wie die unter der Warenbezeichnung Myritol bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Das hierzu gehörende Produkt Myritol 813 hat eine Säurezahl von maximal 1, weist eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 350 auf und verfügt über eine Iodzahl von etwa 0,5.

20 Weitere geeignete Produkte dieser Klasse sind Capmul MCT⁽¹⁾, Captex 300⁽¹⁾, Captex 800⁽¹⁾, Neobee M5⁽²⁾ und Mazol 1400⁽³⁾.

(1) = Capital City Products, P. O. Box 569, Columbus, OH, V.St.A.

(2) = Stepan, PVO Dept., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, V.St.A.

(3) = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, V.St.A.

25 Besonders bevorzugt als Komponente der lipophilen Phase ist das Produkt Miglyol 812.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art enthalten ferner auch ein pharmazeutisch annehmbares oberflächenaktives Mittel (3). Bei dieser oberflächenaktiven Komponente kann es sich um ein hydrophiles oberflächenaktives Mittel 3.1. oder ein lipophiles oberflächenaktives Mittel 3.2. oder 30 auch um Gemische hiervon handeln. Besonders bevorzugt sind die nichtionischen hydrophilen oberflächenaktiven Mittel und die nichtionischen lipophilen oberflächenaktiven Mittel. Beispiele für geeignete hydrophile oberflächenaktive Mittel, die sich als oberflächenaktive Komponenten anwenden lassen, sind folgende:

35 3.1.1. Reaktionsprodukte von natürlichen oder hydrierten Pflanzenölen und Ethylenglykol, nämlich polyoxyethylen-glykolierte natürliche oder hydrierte Pflanzenöle, wie polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Rizinusöle. Solche Produkte lassen sich in bekannter Weise erhalten, beispielsweise durch Umsetzung eines natürlichen oder hydrierten Rizinusöls oder von Fraktionen hiervon mit Ethylenoxid unter einem Molverhältnis von beispielsweise etwa 1 : 35 bis etwa 1 : 60 und unter wahlweiser Entfernung der freien Polyethylenglykolkomponenten vom Produkt, wie dies in DE-B 11 82 388 und DE-B 15 18 819 beschrieben wird. Besonders geeignet sind die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Cremophor 40 erhältlich sind. Hiervon eignen sich vor allem die Produkte mit den Bezeichnungen Cremophor RH 40 mit einer Verseifungszahl von etwa 50 bis 60, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von unter 2 Prozent, einem Brechungsindex n^D von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 14 bis 16, Cremophor RH 60 mit einer Verseifungszahl von etwa 40 bis 50, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von etwa 4,5 bis 5,5 Prozent, einem Brechungsindex n^D von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 15 bis 17, und 45 Cremophor EL mit einem Molekulargewicht (bestimmt durch Dampfostsmometrie) von etwa 1630, einer Verseifungszahl von etwa 65 bis 70, einer Säurezahl von etwa 2, einer Iodzahl von etwa 28 bis 32 und einem Brechungsindex n^D von etwa 1,471, wozu beispielsweise erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 326 bis 327 (!89) von Fiedler hingewiesen wird. Ferner eignen sich als solche Produkte auch die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Nikkol erhältlich sind, beispielsweise Nikkol HCO-60. Das Produkt Nikkol HCO-60 ist ein Reaktionsprodukt aus hydriertem Rizinusöl und Ethylenoxid, das folgende Eigenschaften aufweist: Säurezahl – etwa 0,3, Verseifungszahl – etwa 47,4, Hydroxylwert – etwa 42,5, pH-Wert (5 Prozent) – etwa 4,6, APHA-Farbe – etwa 40, Schmelzpunkt – etwa 36,0°C, Gefrierpunkt – etwa 32,4°C, Wassergehalt (Prozent, nach Karl Fischer) – etwa 0,03.

50 3.1.2. Polyoxyethylensorbitansäureester, beispielsweise die Mono- und Triaurylester, Mono- und Tripalmitylester, Mono- und Tristearylester und Mono- und Trioleylester, wie sie unter der Warenbezeichnung Tween bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1300 bis 1304 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

55 Tween 20 – Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,
 Tween 40 – Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,
 Tween 60 – Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,
 Tween 80 – Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,
 Tween 65 – Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,
 Tween 85 – Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,
 Tween 21 – Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat,
 Tween 61 – Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat und

DE 39 30 928 A1

Tween 81 – Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat.

Besonders bevorzugte Produkte aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen sind die oben erwähnten Produkte Tween 40 und Tween 80.

3.1.3. Polyoxyethylenfettsäureester, beispielsweise die bekannten Arten an Polyoxyethylenstearinsäureestern, die unter der Warenbezeichnung Myrj im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und auch die bekannten Polyoxyethylenfettsäureester, die im Handel unter der Warenbezeichnung Cetiol HE erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 284 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Myrj 52, das einen Brechungsindex n_D^20 von etwa 1,1 hat, einen Schmelzpunkt von etwa 40 bis 44°C aufweist, über einen HLB-Wert von etwa 16,9 verfügt, eine Säurezahl von etwa 0 bis 1 hat und eine Verseifungszahl von etwa 25 bis 35 aufweist.

3.1.4. Copolymerivate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Pluronic und Emkalyx bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 956 bis 958 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Pluronic F68.

3.1.5. Blockcopolymerivate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Poloxamer bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 959 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt dieser Klasse für die Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Poloxamer 188.

3.1.6. Dioctylsuccinat, Dioctynatriumsulfosuccinat, Di-[2-ethylhexyl]-succinat oder Natriumlaurylsulfat.

3.1.7. Phospholipide, insbesondere Lecithine, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 731 bis 733 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Zu Lecithinen, die sich zur Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen eignen, gehören insbesondere Sojabohnenlecithine.

3.1.8. Mono- und Disettsäureester von Propylenglykol, wie Propylenglykoldicaprylat, Propylenglykoldilaurat, Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykollaurat, Propylenglykolricinolat, Propylenglykolstearat und dergleichen, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1013 ff. (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Besonders bevorzugt ist Propylenglykolcaprylsäurecaproinstäurediester, der unter der Warenbezeichnung Miglyol 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 809 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Miglyol 840 hat einen Fettsäuregehalt von C₆ maximal etwa 3 Prozent, C₈ etwa 65 bis 80 Prozent, C₁₀ etwa 15 bis 30 Prozent und C₁₂ maximal 3 Prozent, und weist eine Säurezahl von maximal 0,1, eine Verseifungszahl von etwa 320 bis 340 und eine Iodzahl von maximal 1 auf.

3.1.9. Gallensalze, beispielsweise Alkalosalze, wie Natriumtaurocholat.

Beispiele für geeignete lipophile oberflächenaktive Mittel zur Anwendung als oberflächenaktive Komponente sind folgende:

3.2.1. Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenölglyceriden und Polyalkylenpolyolen. Solche Umesterungsprodukte sind im Stand der Technik bekannt und lassen sich beispielsweise unter Anwendung der in US-A 32 88 824 allgemein beschriebenen Verfahren herstellen. Zu ihnen gehören Umesterungsprodukte aus verschiedenen natürlichen, beispielsweise nichthydrierten, Pflanzenölen, wie Maisöl, Kernöl, Mandelöl, Erdnußöl, Olivenöl und Palmöl sowie Gemische hiervon mit Polyethylenglykolen, insbesondere mit Polyethylenglykolen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 haben. Bevorzugte Produkte erhält man durch Umesterung von 2 Mol eines natürlichen Pflanzenöltriglycerids mit 1 Mol Polyethylenglykol, das beispielsweise ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 aufweist. Verschiedene Formen dieser Klasse an Umesterungsprodukten sind bekannt und im Handel unter der Warenbezeichnung Labrafil erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 707 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Als Komponenten in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen besonders geeignet sind die Produkte Labrafil M 1944 CS, wobei es sich um ein Umesterungsprodukt von Kernöl und Polyethylenglykol handelt, das eine Säurezahl von etwa 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 145 bis 175 aufweist und über eine Iodzahl von etwa 60 bis 90 verfügt, und Labrafil M 2130 CS, bei dem es sich um ein Umesterungsprodukt von C₁₂–C₁₈-Glycerid und Polyethylenglykol handelt, das einen Schmelzpunkt von etwa 35 bis 40°C hat, eine Säurezahl von unter 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 185 bis 200 aufweist und über eine Iodzahl von unter 3 verfügt.

3.2.2. Monoglyceride, Diglyceride und Mono/Di-Glyceride, insbesondere Veresterungsprodukte von Caprylsäure oder Caprinsäure mit Glycerin. Bevorzugte Produkte dieser Klasse sind beispielsweise die Produkte, welche Monoglyceride und Diglyceride von Caprylsäure/Caprinsäure enthalten oder daraus im wesentlichen oder praktisch bestehen, und solche Produkte sind im Handel unter der Warenbezeichnung Imwitor erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 645 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Imwitor 742, bei dem es sich um ein Veresterungsprodukt aus einem Gemisch von etwa 60 Gewichtsteilen (ppw) Caprylsäure und etwa 40 Gewichtsteilen (ppw) Caprinsäure mit Glycerin handelt. Imwitor 742 ist gewöhnlich eine gelbliche kristalline Masse, die bei etwa 26°C flüssig ist. Es weist eine Säurezahl von maximal 2 auf, hat eine Iodzahl von maximal 1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 235 bis 275, enthält etwa 40 bis 50 Prozent Monoglyceride, verfügt über einen Gehalt an freiem Glycerin von maximal 2 Prozent, hat einen Schmelzpunkt von etwa 24 bis 26°C, enthält nichtverseifbare

DE 39 30 928 A1

Bestandteile von maximal 0,3 Prozent und verfügt über eine Peroxidzahl von maximal 1.

3.2.3. Sorbitanfettsäureester der verschiedensten bekannten Arten, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Span im Handel erhältlich sind, und hierzu gehören beispielsweise Sorbitanmonolaurylester, Sorbitanmonopalmitylester, Sorbitanmonostearylester, Sorbitantristearylester, Sorbitanmonoleylester und Sorbitantrioleylester, und hierzu wird beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1139 bis 1140 (1989) von Fiedler verwiesen.

10 3.2.4. Pentaerythritfettsäureester und Polyalkylenglykolether, wie Pentaerythritdiolat, Pentaerythritdilinrat, Pentaerythritmonolaurat, Pentaerythritpolyglykolether und Pentaerythritmonostearat und auch Pentaerythritfettsäureester, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 923 bis 924 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

15 3.2.5. Monoglyceride, wie Glycerinmonolaurat, Glycerinmonopalmitat und Glycerinmonostearat, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Myvatex, Myvaplex und Myverol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 836 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und acetylierte, beispielsweise monoacetylierte und diacetylierte, Monoglyceride, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Myvacet bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 835 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

20 3.2.6. Glycerintriacetat oder (1,2,3)-Triacetin, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 952 (1989) von Fiedler hingewiesen wird.

25 3.2.7. Sterole und Derivate hiervon, beispielsweise Cholesterole und Derivate hiervon, insbesondere Phytosterole, wie Produkte, die Sitosterol, Campesterol oder Stigmasterol enthalten, und Ethylenoxidaddukte hiervon, beispielsweise Sojasterole und Derivate hiervon, wie sie unter der Warenbezeichnung Gener 1 bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 554 und 555 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und zwar insbesondere die Produkte Generol 122, 122 E5, 122 E10 und 122 E25.

30 Zu Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art gehören Systeme, die entweder ein einzelnes oberflächenaktives Mittel oder ein Gemisch an oberflächenaktiven Mitteln enthalten, beispielsweise Systeme aus einem oberflächenaktiven Mittel und einem oder mehreren cooberflächenaktiven Mitteln. Oberflächenaktive und cooberflächenaktive Kombinationen können beispielsweise aus den bekannten Arten an oberflächenaktiven Mitteln ausgewählt werden, die oben unter 3.1.1. bis 3.2.7. angegeben worden sind.

35 35 Enthält die hydrophile Phase einen Diether oder Teilether der oben unter 1.1. definierten Art, insbesondere Transcutoi oder Glycosurol, dann ist die Anwendung eines einzelnen oberflächenaktiven Mittels im allgemeinen ausreichend, obwohl gewünschtenfalls auch cooberflächenaktive Mittel zugesetzt werden können, um beispielsweise das Stabilitätsverhalten weiter zu verbessern. Wird 1,2-Propylenglykol als einzige oder hauptsächliche Komponente der hydrophilen Phase angewandt, dann ist im allgemeinen der Einsatz von wenigstens zwei oberflächenaktiven Mitteln notwendig, nämlich einem oberflächenaktiven Mittel und einem cooberflächenaktiven Mittel. Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art, in denen 1,2-Propylenglykol als hydrophile Phase vorhanden ist, enthalten daher zweckmäßigerweise sowohl ein oberflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel.

40 40 Oberflächenaktive Mittel der oben unter 3.1.1., 3.1.3., 3.1.7., 3.2.2. und 3.2.5. definierten Art sind für die Anwendung in Zusammensetzungen der oben unter (A) erwähnten Art von besonderem Interesse. Besonders geeignete Kombinationen aus oberflächenaktiven Mitteln und cooberflächenaktiven Mitteln sind hydrophile/lipophile oberflächenaktive Kombinationen, wie Kombinationen von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 3.1.1. beschriebenen Art mit oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 3.2.5. beschriebenen Art.

45 45 Enthält das oberflächenaktive Mittel ein für das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin geeignetes Lösungsmittel, wie dies beispielsweise für die oberflächenaktiven Mittel oder Gemische von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 3.1.1. bis 3.2.7. genannten Art gilt, dann kann dieses Mittel in die Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art nicht lediglich als oberflächenaktives Mittel, sondern auch im Überschuß als weitere Trägerphase oder Colösungsmittelphase eingearbeitet werden, wie als Teil der hydrophilen oder lipophilen Phase.

50 50 Die Zusammensetzungen der oben unter (A) genannten Art können als weitere Komponente auch

4. ein Verdickungsmittel enthalten.

55 55 Als solche Verdickungsmittel eignen sich die im Stand der Technik bekannten und angewandten Verdickungsmittel, und hierzu gehören beispielsweise pharmazeutisch annehmbare polymere Materialien und anorganische Verdickungsmittel, wie Verdickungsmittel der folgenden Arten:

60 60 4.1. Polyacrylatharze und copomere Polyacrylatharze, wie Harze aus Polyacrylsäure und aus Polyacrylsäure und Polymethacrylsäure, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Carbopol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 254 bis 255 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte Carbopol 934, 940 und 941, sowie Eudragit, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 486 bis 487 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, insbesondere die Produkte Eudragit E, L, S, RL und RS, und vor allem die Produkte Eudragit E, L und S.

65 65 4.2. Cellulosen und Cellulosederivate unter Einschluß von Alkylcellulosen, wie Methylcellulose, Ethylcellulose und Propylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, wie Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylalkylcellulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulosen, acylierte Cellulosen, wie Celluloseacetate, Celluloseacetatphthalate, Celluloseacetatsuccinate und Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, s wie Salze hierv n, wie

Natriumcarboxymethylcellulosen. Beispiele für solche Produkte, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die verschiedenen bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie die Produkte mit den Warenbezeichnungen Klucel und Methocel, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 688 und 790 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte mit den Bezeichnungen Kiucel LF, MF, GF und HF und Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M und E 100M.

4.3. Polyvinylpyrrolidone unter Einschluß von beispielsweise Poly-N-vinylpyrrolidonen und Vinylpyrrolidoncopolymersaten, wie Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate. Beispiele für solche Verbindungen, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die hierfür bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie das Produkt mit der Warenbezeichnung Kollidon, das in den Vereinigten Staaten von Amerika auch als Povidone bezeichnet wird, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 694 bis 696 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und insbesondere die Produkte Kollidon 30 und 90.

4.4. Polyvinylharze unter Einschluß von beispielsweise Polyvinylacetaten und Polyvinylalkoholen, und auch andere polymere Materialien unter Einschluß von Tragacanthgummi, Gummi arabikum, Alginaten, wie Alginäure, und Salzen hiervon, wie Natriumalginaten.

4.5. Anorganische Verdickungsmittel, wie Attapulgit, Bentonit und Silikate unter Einschluß hydrophober Siliciumdioxide, wie alkylierte, beispielsweise methylierte, Siliciumdioxide, insbesondere kolloidale Siliciumdioxide, wie sie unter der Warenbezeichnung Aerosil bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seiten 253 bis 256 (1986) hingewiesen wird, und insbesondere die Produkte Aerosil 130, 200, 300, 380, 0, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 und das methylierte Aerosil R 972.

In dem Falle von Zusammensetzungen der oben unter (A) erwähnten Art, die oral verabreicht werden sollen, können Verdickungsmittel verwendet werden, die beispielsweise für den Effekt einer verzögerten Freigabe des Wirkstoffs sorgen. Ist eine orale Verabreichung brauchbar, dann ist die Verwendung solcher Verdickungsmittel im allgemeinen nicht notwendig und im allgemeinen auch weniger bevorzugt. Die Verwendung von Verdickungsmitteln ist andererseits jedoch angezeigt, wo beispielsweise eine topische Anwendung vorgesehen ist.

Zusammensetzungen der oben unter (A) angegebenen Art können auch einen oder mehrere weitere Zusätze enthalten, insbesondere Verdünnungsmittel, Antioxidantien, wie Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole, wie α -Tocopherol (Vitamin E), Aromastoffe und dergleichen. Die Anwendung eines Antioxidationsmittels, insbesondere eines Tocopherols, ist besonders günstig.

Falls geplant ist, insbesondere im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung, daß die erfindungsgemäßigen Zusammensetzungen der unter (A) definierten Art für eine direkte Verabfolgung geeignete Enddosierungsformen darstellen sollen, dann lassen sich durch die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereitstellen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und die selbst Mikroemulsionen darstellen. Für eine orale Verabreichung können Mikroemulsionen, die man beispielsweise durch Verdünnung eines Mikroemulsionsvorkonzentrats der unter (A) definierten Art mit Wasser oder einem sonstigen wässrigen Medium erhält, direkt als Trinkformulierungen verwendet werden. Ist eine topische Anwendung vorgesehen, dann enthalten Zusammensetzungen, in denen ein hydrokolloidales Verdickungsmittel beispielsweise der oben unter 4.2. oder 4.4. angegebenen Art vorhanden ist, zweckmäßigerweise auch Wasser, so daß sich eine wässrige Mikroemulsion in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder dergleichen ergibt. Solche Zusammensetzungen sind ebenfalls neu. Zu einer weiteren Ausführungsform der Erfindung gehört daher:

(B) eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Mikroemulsion ist und ein Cyclosporin als Wirkstoff enthält.

Zusammensetzungen genäß dieser Definition (B) können irgendwelche Komponenten (1) bis (3) der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) definierten Art und Wasser enthalten. Die Zusammensetzungen (B) sind Mikroemulsionen von Öl-in-Wasser (O/W-Emulsionen). Sie weisen vorzugsweise Stabilitätseigenschaften auf, wie sie oben im Zusammenhang mit Mikroemulsionen beschrieben worden sind, die aus den unter (A) definierten Zusammensetzungen erhalten werden können.

Erfindungsgemäß ist weiter erkannt worden, daß die Verwendung von Diethern oder Teilethern der oben unter 1.1. definierten Art als Trägermedien ziemlich allgemein für die Herstellung Cyclosporine enthaltender pharmazeutischer Zusammensetzungen vorteilhaft ist, und nicht nur im Zusammenhang mit der Herstellung von Mikroemulsionsvorkonzentraten und Mikroemulsionsformulierungen der oben beschriebenen Art. Durch Verwendung solcher Ether als Komponenten bei anderen oralen und vor allem topischen Systemen zur Abgabe von Wirkstoffen ergibt sich somit direkt der überraschende Vorteil, daß die bisher beim Stand der Technik üblichen Schwierigkeiten der oben beschriebenen Art nicht auftreten. Solche Zusammensetzungen sind ebenfalls neu. Zu einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gehört daher auch:

(C) eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Cyclosporin als Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren C₁–C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols enthält.

Bevorzugte Etherkomponenten für die Anwendung bei Zusammensetzungen der ben unter (C) definierten Art sind die oben unter 1.1. beschriebenen Komponenten, wobei die Produkte Transcut 1 und Glycositol besonders bevorzugt sind. Die Zusammensetzungen (C) enthalten zweckmäßigerverweise einen oder mehrere weitere Zusätze, wie oberflächenaktive Mittel, Lösungsmittel oder Verdickungsmittel.

DE 39 30 928 A1

Die Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C) enthalten zweckmäßigerweise vor allem auch ein pharmazeutisch annehmbares hydrophiles oberflächenaktives Mittel, insbesondere ein nichtionisches hydrophiles oberflächenaktives Mittel. Geeignete hydrophile oberflächenaktive Komponenten sind die oben unter 3.1.1. bis 3.1.9. beschriebenen Mittel.

5 Die Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C) enthalten zweckmäßigerweise auch ein pharmazeutisch annehmbares lipophiles oberflächenaktives Mittel, und zwar entweder als ein oberflächenaktives Mittel oder als ein Colösungsmittel, oder ein pharmazeutisch annehmbares Colösungsmittel. Hierfür als Colösungsmittel/lipophile oberflächenaktive Komponenten geeignete Mittel sind die Mittel, die oben unter (2) und 3.2.1. bis 3.2.7. beschrieben worden sind.

10 Zu Zusammensetzungen gemäß (C) gehören auch Formen, bei denen es sich um andere Formen als die oben unter (A) und (B) beschriebenen Zusammensetzungen handelt, wie beispielsweise Lösungen, Suspensionen, Dispersionen, reguläre Emulsionen und dergleichen. Vor allem Zusammensetzungen gemäß (C), die zusätzlich ein oberflächenaktives Mittel oder sowohl ein oberflächenaktives Mittel und ein Colösungsmittel, wie beispielsweise Emulsionskonzentrate, nämlich Zusammensetzungen, ergeben beim Zusammenbringen mit Wasser im 15 Gegensatz zu Mikroemulsionen reguläre Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser oder Wasser-in-Öl und ergeben auch reguläre Emulsionen sowohl hydrophiler/lipophiler Art als auch lipophiler/hydrophiler Art. Im Falle von Formulierungen, die beispielsweise durch Trinken oder topisch angewandt werden, gehören hierzu vor allem auch wässrige Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W) oder Wasser in Öl (W/O). Im allgemeinen sind Emulsionskonzentrate bevorzugt, die Öl-in-Wasser-Emulsionen ergeben, wobei (ii) Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen) als solche bevorzugt sind, und zwar insbesondere in Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung.

20 Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C) können ferner auch ein pharmazeutisch annehmbares Verdickungsmittel enthalten, und als solche Verdickungsmittel eignen sich beispielsweise die oben unter 4.1. bis 4.5. beschriebenen Mittel.

25 Zusammensetzungen gemäß Definition (C) können auch weitere Zusätze enthalten, beispielsweise Konservierungsmittel, Aromastoffe und dergleichen, wie sie oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) beschrieben worden sind. Sie enthalten vorzugsweise auch ein Antioxidationsmittel, beispielsweise irgendeines der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) beschriebenen Antioxidationsmittel.

Von besonderem Interesse sind erfundungsgemäß auch:

30 (D) Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C), die als weitere Komponente (5) einen Fettsäuresaccharidmonoester enthalten.

35 Solche Zusammensetzungen (D) enthalten im allgemeinen das Cyclosporin in einem Trägermedium, bei dem es sich um eine der Komponenten 1.1., wie Glycosurol oder Transcutol, handelt, und eine Komponente (5). Das Cyclosporin und die Komponente (5) sind in den Zusammensetzungen (D) gewöhnlich in molekularer Dispersion oder Lösung vorhanden, wozu geeignetenfalls auch eine feste Lösung gehört. Die Komponente (5) wirkt in den Zusammensetzungen (D) im allgemeinen als Lösungsvermittler für das Cyclosporin. Die Zusammensetzungen gemäß Definition (D) haben den besonderen Vorteil, daß sie stabil sind und die Schwierigkeiten nicht aufweisen, 40 zu denen es sonst mit den Komponenten (5) kommt, da diese über stark hygrokopische Eigenschaften verfügen.

45 Bevorzugte Komponenten (5) für die Anwendung bei den Zusammensetzungen (D) sind wasserlösliche Fettsäuresaccharidmonoester, beispielsweise Fettsäuremonoester von Sacchariden, die in Wasser bei Umgebungstemperatur, wie etwa 20°C, über eine Wasserlöslichkeit von wenigstens 3,3 Prozent verfügen und die in Wasser von Umgebungstemperatur in einer Menge von wenigstens 1 g Monoester auf 30 ml Wasser löslich sind.

50 Der Fettsäurerest der Komponenten (5) kann von einer gesättigten oder ungesättigten Fettsäure oder Gemischen hiervon stammen. Besonders geeignete Komponenten (5) sind C₆–C₁₈-Fettsäuresaccharidmonoester, und vor allem wasserlösliche C₆–C₁₈-Fettsäuresaccharidmonoester. Besonders geeignete Komponenten (5) sind Saccharidmonoester von Capronsäure (C₆), Caprylsäure (C₈), Caprinsäure (C₁₀), Laurinsäure (C₁₂), Myristinsäure (C₁₄), Palmitinsäure (C₁₆), Oleinsäure (C₁₈), Rizinolensäure (C₁₈) und 12-Hydroxystearinsäure (C₁₈), und insbesondere Laurinsäuresaccharidmonoester.

55 Der Saccharidrest der Komponente (5) kann irgendein geeigneter Zuckerrest sein, wie ein Morosaccharidrest, Disaccharidrest oder Trisaccharidrest. Zweckmäßigerverweise ist der Saccharidrest ein Disaccharidrest oder ein Trisaccharidrest.

60 Bevorzugte Komponenten (5) umfassen C₆–C₁₄-Fettsäuredisaccharidmonoester und C₈–C₁₈-Fettsäuretrisaccharidmonoester. Besonders geeignete Saccharidreste sind die Saccharosereste und die Raffinosereste.

65 Besonders geeignete Komponenten (5) sind somit Saccharosemonocaproat, Saccharosemonolaurat, Saccharosemono-myristat, Saccharosemonooleat, Saccharosemono-ricinoleat, Raffinosemonocaproat, Raffinosemono-laurat, Raffinosemono-myristat, Raffinosemono-palmitat und Raffinosemonooleat. Die am stärksten bevorzugten Komponenten (5) sind Raffinosemonolaurat und insbesondere Saccharosemonolaurat.

70 Die Komponenten (5) haben zweckmäßigerweise einen hydrophilen-lipophilen Gleichgewichtswert (HLB-Wert) von wenigstens 10.

75 Die Komponenten (5) enthalten zweckmäßigerweise einen Esterrest, der eine Reinheit von wenigstens 80 Prozent, vorzugsweise von wenigstens 90 Prozent, und insbesondere von wenigstens 95 Prozent aufweist. Zweckmäßigerverweise haben die Komponenten (5) einen Schmelzpunkt von etwa 15°C bis etwa 60°C, und vorzugsweise von etwa 25°C bis etwa 50°C.

80 Die Zusammensetzungen (D) können auch weitere Zusätze enthalten, wie sie beispielsweise oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (C) beschrieben worden sind.

85 Insbesondere können diese Zusammensetzungen eine Komponente enthalten, durch die sich die Freigabecha-

DE 39 30 928 A1

rakteristiken der Zusammensetzung für das Cyclosporin abwandeln lassen, beispielsweise Verdickungsmittel, wie sie oben unter 4.1. bis 4.5. beschrieben worden sind.

Die Zusammensetzungen (D) enthalten zweckmäßigerweise vor allem auch eines oder mehrere Antioxidationsmittel, wie sie beispielsweise oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) angegeben worden sind.

Die Zusammensetzungen (D) enthalten zweckmäßigerweise auch einen oder mehrere Stabilisatoren oder Puffer, welche insbesondere eine Hydrolyse der Komponente (5) während der Verarbeitung oder bei der Lagerung verhindern. Zu solchen Stabilisatoren gehören saure Stabilisatoren, wie Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure oder Fumarsäure, und auch basische Stabilisatoren, wie Kaliumhydrogenphosphat.

Solche Stabilisatoren oder Puffer werden zweckmäßig in einer Menge zugesetzt, die zur Erzielung oder Aufrechterhaltung eines pH-Wertes innerhalb des Bereichs von etwa 3 bis 8, vorzugsweise von etwa 5 bis 6, ausreicht, wobei Zusammensetzungen (D) mit einem pH-Wert innerhalb der oben angegebenen Bereiche allgemein bevorzugt sind.

Die Zusammensetzungen (D) enthalten vorzugsweise vor allem auch ein polyoxyalkylenfreies hydrophiles oberflächenaktives Mittel, beispielsweise ein Mittel der oben unter 3.1.6. oder 3.1.7. beschriebenen Art.

Die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen können zur Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise angewandt werden, beispielsweise oral in einer Einheitsdosierungsform, wie in Form einer Hartgelatinekapsel oder einer Weichgelatinekapsel, parenteral oder topisch, beispielsweise zur Anwendung auf die Haut, wie als Creme, Paste, Lotion, Gel, Salbe, Breumschlag, Kataplasma, Pflaster, Hautovalage und dergleichen, oder für eine ophthalmische Anwendung, beispielsweise in Form von Augentropfen, Augenlotions oder Augengelen. Leicht fließfähige Formen, wie Lösungen und Mikroemulsionen, können ebenfalls beispielsweise für eine intraläsionale Injektion zur Behandlung von Psoriasis angewandt oder rektal verabreicht werden, beispielsweise als ein Enema für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Darms oder der Crohn-Krankheit. Die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen sind jedoch in erster Linie für eine orale oder topische Anwendung gedacht, und insbesondere für eine Anwendung auf die Haut.

Der relative Anteil der Bestandteile in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen schwankt natürlich stark in Abhängigkeit von der jeweiligen Art der Zusammensetzung, wie der Frage, ob es sich dabei um ein Mikroemulsionsvorkonzentrat, eine Mikroemulsion, eine reguläre Emulsion, eine Lösung und dergleichen handelt. Die relativen Mengenanteile schwanken ebenfalls in Abhängigkeit von der jeweiligen Funktion der in der Zusammensetzung enthaltenen Zusätze, wie im Falle einer oberflächenaktiven Komponente bei einem Mikroemulsionsvorkonzentrat davon, ob diese Komponente nur als ein oberflächenaktives Mittel oder sowohl als ein oberflächenaktives Mittel als auch als ein Colösungsmittel angewandt wird. Die relativen Mengenanteile schwanken auch in Abhängigkeit von den jeweils angewandten Zusätzen und den für die jeweilige Zusammensetzung gewünschten physikalischen Eigenschaften, beispielsweise im Falle einer Zusammensetzung für eine topische Anwendung davon, ob es sich dabei um eine freifließende Flüssigkeit oder eine Paste handeln soll. Die Bestimmung der im jeweiligen Fall verarbeitbaren Mengenanteile liegt im allgemeinen im Rahmen des fachmännischen Könnens. Alle im folgenden angegebenen Mengenanteile und relativen Gewichtsbereiche sind daher lediglich als bevorzugte oder individuelle Lehren der Erfindung anzusehen und nicht als Beschränkung der Erfindung in ihrem breitesten Gesichtspunkt.

Die Menge an in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen vorhandenen Cyclosporin schwankt natürlich beispielsweise in Abhängigkeit vom beabsichtigten Verabreichungsweg und der Frage, in welchem Anteil die anderen Komponenten, und insbesondere die oben beschriebenen Komponenten (2) bis (5) vorliegen. Im allgemeinen ist das Cyclosporin jedoch in einer Menge zugegen, die innerhalb des Bereichs von 0,05, insbesondere von etwa 0,1, bis etwa 35 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegt.

Die Komponenten (1) sind in den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle erfundungsgemäßer Zusammensetzungen, die eine Komponente 1.1., wie Glycofurool oder Transcutol enthalten, ist diese Komponente 1.1. im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 bis etwa 90 Gewichtsprozent, und normalerweise in einer Menge von etwa 5 oder 10 bis etwa 70 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle von Zusammensetzungen der oben unter (A) oder (B) definierten Art, die eine Komponente 1.2. enthalten, ist die Komponente 1.2. im allgemeinen in einer Menge von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegen. Im Falle erfundungsgemäßer Zusammensetzungen, die eine Komponente (2) oder (3) enthalten, ist jede dieser Komponenten im allgemeinen in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft daher

(E) Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (A) oder (C) für eine orale Verabreichung, beispielsweise in einer für eine orale Verabreichung geeigneten oder brauchbaren Form.

Für Zusammensetzungen gemäß obiger Definitionen (A) bis (C), die für eine nichttopische Verabreichung vorgesehen sind und insbesondere für orale Dosierungsformen (E), gilt weiter auch noch folgendes:

(a) Das Cyclosporin ist im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 oder 2 bis etwa 30 Gewichtsprozent, und zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 4 bis etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Vorzugsweise ist das Cyclosporin in einer Menge von etwa 5 bis etwa 25 Gewichtsprozent, insbesondere etwa 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

DE 39 30 928 A1

- (b) Die Komponente 1.1. ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise von etwa 20 bis 80 Gewichtsprozent, und insbesondere von etwa 25 bis etwa 70 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 30 bis etwa 50 oder 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.
- 5 (c) Das Cyclosporin und die Komponente 1.1. sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,75 bis 20, zweckmäßigerweise etwa 1 : 1 bis 15, und insbesondere etwa 1 : 1 bis 5, beispielsweise etwa 1 : 1 oder 1 : 1,5 bis 4 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente 1.1.) zugegen.
- (d) Die Komponente 1.2. ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 3 bis etwa 45 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise etwa 5 bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegen.
- 10 (e) Das Cyclosporin und die Komponente 1.2. sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von 1 : 0,1 bis 20, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,2 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) zugegen. Insbesondere sind diese Bestandteile in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,3 bis 6, beispielsweise einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zu Komponente 1.1.) vorhanden.
- 15 (f) Die Komponente (2) ist, falls zugegen, im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 45 Gewichtsprozent und zweckmäßigerweise bis zu etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponente (2) ist bevorzugt in einer Menge von etwa 2 bis etwa 45 Gewichtsprozent, noch weiter bevorzugt in einer Menge von etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, und besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 5 oder 10 Gewichtsprozent bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.
- 20 (g) Die Komponenten (2) und 1.1. sind, falls zugegen, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 40, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,5 bis 20, und insbesondere etwa 1 : 0,75 bis 10, beispielsweise von etwa 1 : 0,75 bis 4, Gewichtsteilen (ppw) (Komponente 2 zu Komponente 1), vorhanden.
- (h) Die Komponenten (2) und 1.2. sind, falls zugegen, gewöhnlich in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,075 bis 22, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,1 bis 15, und insbesondere etwa 1 : 0,15 bis 6, beispielsweise etwa 1 : 0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw), Komponente 2 zu Komponente 1.2., vorhanden.
- 25 (i) Die Komponenten (3) sind, falls zugegen (unter Einschluß von sowohl Komponenten des Typs 3.1 als auch des Typs 3.2.), im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 20 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponenten (3) sind vorzugsweise in einer Menge von etwa 20 oder 25 bis etwa 80 oder 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 25 bis etwa 55 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente 1.1. verwendet wird, oder in einer Menge von etwa 40 bis 75 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente 1.2. angewandt wird.
- 30 (j) Das Cyclosporin und die Komponente (3) (unter Einschluß beider Komponenten vom Typ 3.1. und 3.2.) sind, falls zugegen, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 20, zweckmäßigerweise von bis zu 12, Gewichtsteilen (ppw) vorhanden. Fallweise sind diese Komponenten in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) vorhanden, wobei dieses Gewichtsverhältnis etwa 1 : 1 bis 5 beträgt, falls eine Komponente 1.1. vorhanden ist, oder bei etwa 1 : 3 bis 8 liegt, falls eine Komponente 1.2. zugegen ist. (Cyclosporin zu Komponente (3).)
- 35 40 Bei Zusammensetzungen der oben unter (A) und (B) definierten Art (Mikroemulsionsvorkonzentrate und Mikroemulsionen) sind die relativen Verhältnisse aus den Bestandteilen von (1) der hydrophilen Phase, (2) der lipophilen Phase und (3) dem oberflächenaktiven Mittel von der Konzentration des vorhandenen Cyclosporins abhängig. Sie schwanken ferner auch in Abhängigkeit vom relativen Anteil zueinander.
- 45 Die Zusammensetzungen (A) können daher dadurch definiert werden, daß sie ein Cyclosporin zusammen mit (1) einer hydrophilen Phase, beispielsweise der oben unter 1.1. oder 1.2. definierten Art, (2) einer lipophilen Phase, beispielsweise der oben unter 2.1. oder 2.2. definierten Art, und (3) ein oberflächenaktives Mittel, beispielsweise der oben unter 3.1. oder 3.2. definierten Art, enthalten, wobei die relativen Anteile von Cyclosporin zu (1) zu (2) zu (3) so gewählt sind, daß sich beim Kontakt mit Wasser, wie beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen von 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin + (1) + (2) + (3) : H₂O) oder darüber, eine Mikroemulsion, beispielsweise vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), erhalten läßt.
- 50 Ähnlich können auch die Zusammensetzungen (B) dadurch definiert werden, da sie ein Cyclosporin zusammen mit den oben erwähnten Komponenten (1), (2) und (3) sowie Wasser in relativen Mengenanteilen, wie sie beispielsweise oben angegeben worden sind, enthalten, die zur Bildung einer Mikroemulsion, beispielsweise einer Emulsion vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), notwendig sind.
- 55 Zusammensetzungen gemäß obiger Definitionen (A) und (B) enthalten vorzugsweise etwa 2 bis etwa 30, weiter bevorzugt etwa 5 bis etwa 20, und besonders bevorzugt etwa 10 bis etwa 15, Gewichtsprozent Cyclosporin, bezogen auf das Gesamtgewicht an Cyclosporin und den Komponenten (1) + (2) + (3).
- 60 Entspricht die Komponente (1) der Zusammensetzungen (A) oder (B) der oben unter 1.1. definierten Art, so daß sie beispielsweise Transcutol oder Glycofurool ist, dann sind die Komponenten 1.1., (2) und (3) so vorhanden, daß die Komponente 1.1. vorzugsweise eine Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, insbesondere von etwa 25 bis etwa 65 Gewichtsprozent, ausmacht, die Komponente (2) vorzugsweise in einer Menge von etwa 2 bis 40, insbesondere von etwa 3 bis etwa 35, und vor allem von etwa 3 bis etwa 30, Gewichtsprozent vorhanden ist, und die Menge der Komponente (3) etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent und vorzugsweise etwa 25 bis etwa 55 oder 60 Gewichtsprozent, ausmacht, wobei alle Prozentangaben auf das Gewicht der Gesamtmenge aus 1.1. + (2) + (3) bezogen sind. Die Verwendung von Glycofurool ist von besonderem Interesse.
- 65 Ist die Komponente (1) bei den Zusammensetzungen (A) oder (B) 1,2-Propylenglykol, nämlich die oben angegebene Komponente 1.2., dann sind die Komponenten 1.2., (2) und (3) zweckmäßigerweise in Mengen

DE 39 30 928 A1

vorhanden, die etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 25 Gewichtsprozent, der Komponente 1.2. ergeben, etwa 2 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 30 Gewichtsprozent, der Komponente (2) betragen, und etwa 45 bis etwa 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 50 bis etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 55 bis etwa 80 Gewichtsprozent, der Komponente (3) ausmachen, wobei alle Prozentangaben auf das Gesamtgewicht aus den Komponenten 1.2.+(2)+(3) bezogen sind. Ist die Komponente (1) 1.2-Propylenglykol, dann enthält die Komponente (3) im allgemeinen sowohl ein überflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel. Wird ein cooberflächenaktives Mittel verwendet, dann ist das oberflächenaktive Mittel und das cooberflächenaktive Mittel zweckmäßigerweise in einem Verhältnis von bis zu etwa 50 : 1, vorzugsweise bis zu 20 : 1, und insbesondere bis zu 15 : 1, beispielsweise von 2 bis 15 : 1, Gewichtsteilen (ppw) (oberflächenaktives Mittel : cooberflächenaktives Mittel) vorhanden.

Die Fig. I der Zeichnung zeigt eine Dreiecksauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponenten 1.1., beispielsweise von Glycosurol, (2), beispielsweise von Miglyol 812, und (3), beispielsweise von Cremophor RH 40, in Zusammensetzungen gemäß (A), die etwa 10 Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Ciclosporin, enthalten. Die relative Konzentration der Komponente 1.1. erhöht sich von 0 Prozent längs der linken Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren rechten Ecke, wie dies durch den Pfeil 1.1 angegeben ist. Die Konzentration der Komponente (2) erhöht sich von 0 Prozent an der rechten Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren linken Ecke, wie dies durch den Pfeil 2 angegeben ist. Eine Zusammensetzung, die lediglich 50 Prozent der Komponente 1.1. und 50 Prozent der Komponente (2) enthält, ist daher durch den Mittelpunkt der Grundlinie der Auftragung festgelegt. Die relative Konzentration der Komponente (3) erhöht sich von 0 Prozent an der Grundlinie der Auftragung bis zu 100 Prozent am Apex, was durch den Pfeil 3 gezeigt ist. Die Linien innerhalb der Auftragung entsprechen Anteilen von jeweils 10 Prozent, die von 0 Prozent an jeder Grenze bis zu 100 Prozent am gegenüberliegenden Apex reichen.

Bei Zusammensetzungen der unter (A) und (B) definierten Art liegt das relative Verhältnis der Komponenten 1.1., (2) und (3) zweckmäßigerweise innerhalb der Fläche A, die von der Linie a der Fig. I definiert wird. Vorzugsweise liegt das relative Verhältnis der Komponenten 1.1., (2) und (3) innerhalb der Fläche B, die von der Linie b der Fig. I definiert wird, wobei sich Mikroemulsionen auf Basis dieser Verhältnisse dadurch auszeichnen, daß sie über die beste Stabilität verfügen, nämlich beispielsweise eine Stabilität von über 24 Stunden bei einer mittleren Teilchengröße von weniger als 100 nm (1000 Å) haben. Erfundengemäß Zusammensetzungen, welche die Komponenten 1.1., (2) und (3) in einem relativen Verhältnis enthalten, wie dies oben im Zusammenhang mit der Fig. I definiert worden ist, sind daher besonders bevorzugte Ausführungsformen.

Die Fig. II der Zeichnung zeigt eine Dreiecksauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponenten 1.2., (2), beispielsweise Miglyol 812, und (3) in Zusammensetzungen gemäß (A), die etwa 10 Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Ciclosporin, enthalten. In diesem Fall ist die Komponente (3) ein geeignetes Gemisch aus oberflächenaktivem Mittel und cooberflächenaktivem Mittel, beispielsweise in einem Verhältnis von 11 : 1 Gewichtsteilen (ppw), das beispielsweise 11 Gewichtsteile Cremophor RH 40 und 1 Gewichtsteil Glycerinmonooleat enthält. Die relativen Mengen der Komponenten 1.2., (2) und (3) sind auch hier, genauso wie bei der Fig. I, wiederum durch die Pfeile 1.2., 2 und 3 festgelegt.

Bei Zusammensetzungen der unter (A) und (B) definierten Art liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 1.2., (2) und (3) zweckmäßigerweise innerhalb der Fläche X, die von der Linie x der Fig. II definiert wird. Vorzugsweise liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 1.2., (2) und (3) innerhalb der Fläche Y, die von der Linie y der Fig. II definiert wird. Insbesondere liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 1.2., (2) und (3) innerhalb der Fläche Z der Fig. I, die von der Linie z definiert wird, wobei Mikroemulsionen auf Basis von Verhältnissen innerhalb der Flächen Y und Z über eine mittlere Teilchengröße in der Größenordnung von 110 nm (1100 Å) und unter 20 nm (unter 200 Å) verfügen und eine Stabilität von beispielsweise über 24 Stunden haben.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (E) können zusätzlich auch ein Verdickungsmittel enthalten, obwohl dies, wie oben erwähnt, im allgemeinen weniger bevorzugt ist. Zu geeigneten Verdickungsmitteln gehören irgendwelche Verdickungsmittel der oben unter (4) beschriebenen Art. Die Menge eines solchen Verdickungsmittels kann schwanken und ist beispielsweise abhängig von der erforderlichen Konsistenz des Endprodukts, nämlich ob dieses Produkt eine verdickte flüssige Form, beispielsweise für die Abfüllung in Kapseln und dergleichen, oder ausreichend nachgiebig sein soll, damit es sich kneten oder formen und so beispielsweise zur Herstellung von Tabletten oder dergleichen verwenden läßt. Die Menge an Verdickungsmittel hängt natürlich von der Art des jeweiligen Verdickungsmittels ab. Die Komponenten (4) sind, falls zugegen, im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und insbesondere in einer Menge von bis zu etwa 15 oder 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von 0,5 oder 5 bis 15 oder 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (E) enthalten ferner auch Additive oder Zusätze, wie sie beispielsweise im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) und (C) beschrieben worden sind. Sie können vor allem Antioxidationsmittel, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 0,5 oder 1 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, sowie süßende Mittel oder Aromastoffe, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 2,5 oder 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

Die Zusammensetzungen (E), welche der Definition (A) entsprechen, verfügen bei oraler Verabreichung über besonders günstige Eigenschaften, beispielsweise was sowohl die Beständigkeit als auch das hohe Ausmaß der damit erzielbaren Bioverfügbarkeit betrifft. Im Gegensatz zu anderen galenischen Systemen, wie sie beispielsweise aus dem Stand der Technik bekannt sind, hat sich insbesondere gezeigt, daß solche Zusammensetzungen mit Tensidmaterialien, wie Gallensalzen, verträglich sind, die im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind. Dies

bedeutet, daß solche Zusammensetzungen in wäßrigen Systemen völlig dispergierbar sind, welche natürliche Tenside enthalten, so daß sie *in situ* Mikroemulsionssysteme bilden können, welche stabil sind und keine Ausfällung oder sonstige Störung der feinteiligen Struktur zeigen. Die Funktion solcher Systeme nach oraler Verabreichung bleibt unabhängig von und/oder unbeeinflußt durch die relative Anwesenheit oder Abwesenheit von Gallensalzen (Bittersalzen) zu jeder besonderen Zeit oder beim jeweiligen Patienten. Solche Zusammensetzungen bilden daher eine besondere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung.

Die Zusammensetzungen (E) werden vorzugsweise in Einheitsdosierungsform compoundiert, indem sie beispielsweise in oral verabrechbare Kapselhüllen eingefüllt werden, wie in Weichgelatinekapseln oder Hartgelatinekapseln, oder durch Tabletierung oder sonstige Formung verarbeitet werden. Liegen die Zusammensetzungen (E) in Einheitsdosierungsform vor, dann enthält jede Dosierungseinheit zwischen etwa 5 oder 10 und etwa 200 mg Cyclosporin, und zweckmäßigerweise zwischen etwa 15 oder 25 und etwa 150 mg Cyclosporin, beispielsweise 25, 50 oder 100 mg Cyclosporin. Erfindungsgemäß Einheitsdosierungsformen, die sich für eine einmal, zweimal, dreimal und bis zu fünfmal tägliche Verabreichung eignen, was beispielsweise vom jeweiligen Zweck der therapeutischen Behandlung, der Phase der therapeutischen Behandlung und dergleichen abhängt, enthalten daher zweckmäßigerweise beispielsweise etwa 50 mg oder etwa 100 mg Cyclosporin pro Dosierungseinheit.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (B) für eine orale Verabreichung lassen sich dadurch herstellen, daß Zusammensetzungen, wie sie oben mit bezug auf die Zusammensetzung (A) oder (E) beschrieben worden sind, zu Wasser oder einem sonstigen wäßrigen System in beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen (Zusammensetzung : H₂O) gegeben werden, so daß beispielsweise süße oder aromahaltige Trinkzubereitungen gebildet werden. Solche Zusammensetzungen können daher irgendein System, wie es oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) oder (E) definiert oder beschrieben worden ist, plus eine zur Bildung einer Mikroemulsion ausreichende Menge an Wasser enthalten.

Die Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (D) sind insbesondere für eine orale Verabreichung vorgesehen, obwohl auch eine Anwendung in einer Form, die sich beispielsweise topisch unter Einschluß von dermal und topisch-ophthalmisch, parenteral oder rektal oder auch durch intraläsionale Injektion verabreichen läßt, davon ebenfalls umfaßt ist.

Im Falle von Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (D) können das Cyclosporin und die erforderliche Komponente 1.1. in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 200, vorzugsweise etwa 1 : 0,5 bis 100, und insbesondere etwa 1 : 0,5 bis 50, Gewichtsteilen (ppw) vorhanden sein. Zweckmäßiger sind diese Komponenten in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 bis 10, bevorzugter von 1 : 1 bis 5, und besonders bevorzugt von etwa 1 : 1,5 bis 2,5, beispielsweise von etwa 1 : 1,6 oder 1 : 2 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente 1.1.) vorhanden. Das Cyclosporin und die erforderliche Komponente (5) sind zweckmäßigerweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 3 bis 200, vorzugsweise etwa 1 : 3 bis 100, und insbesondere etwa 1 : 3 bis 50, Gewichtsteilen (ppw) vorhanden. Noch zweckmäßiger sind diese Komponenten in einem Verhältnis von etwa 1 : 5 bis 20, vorzugsweise etwa 1 : 5 bis 10, und insbesondere etwa 1 : 6,0 bis 6,5, beispielsweise etwa 1 : 6,25, Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zu Komponente 1.1.), vorhanden.

Zusammensetzungen gemäß (D) werden zweckmäßigerweise zu Einheitsdosierungsformen verarbeitet, und zwar unabhängig davon, ob sie oral oder sonstwie verabreicht werden.

Die Menge an Cyclosporin, die in solchen Einheitsdosierungsformen vorhanden ist, schwankt natürlich in Abhängigkeit von beispielsweise dem zu behandelnden Zustand, der beabsichtigten Verabreichungsart und dem gewünschten Effekt. Im allgemeinen enthalten Einheitsdosierungsformen gemäß Definition (D) zweckmäßigerweise jedoch etwa 2 bis etwa 200 mg Cyclosporin pro Einheitsdosierung.

Zu geeigneten Dosierungsformen für eine orale Verabfolgung gehören beispielsweise Flüssigkeiten, Granulaten und dergleichen. Bevorzugte Dosierungsformen sind jedoch Einheitsdosierungsformen, die beispielsweise die Form von Tabletten oder Kapseln haben, und zwar insbesondere Hartgelatinekapseln oder Weichgelatinekapseln.

Einheitsdosierungsformen für eine orale Verabreichung gemäß obiger Definition (D) enthalten zweckmäßigweise etwa 5 oder 10 bis etwa 200 mg, vorzugsweise etwa 15 oder 20 bis etwa 100 mg, beispielsweise 25, 50 oder 100 mg, Cyclosporin pro Einheitsdosierung.

Die Zusammensetzungen (D) haben den weiteren Vorteil, daß sie die Basis für Zusammensetzungen mit modifizierter Freisetzungskarakteristik für den Wirkstoff bilden können, wie beispielsweise mit einer verzögerten Freisetzung von Cyclosporin oder einer Freisetzung von Cyclosporin während einer längeren Zeitdauer, beispielsweise nach einer oralen Verabreichung. Solche Zusammensetzungen enthalten weiter auch eine Komponente, durch die sich die Freisetzungskarakteristiken der Zusammensetzung für das Cyclosporin verändern lassen. Derartige Zusammensetzungen enthalten beispielsweise ein Verdickungsmittel (4), wie irgendeines der oben unter 4.1. bis 4.5. angegebenen Mittel.

Enthalten die Zusammensetzungen (D) eine Komponente (4), dann ist diese zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 0,5 bis 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise von etwa 1 bis 20 Gewichtsprozent, und insbesondere von etwa 2 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht von Cyclosporin plus den Komponenten 1.1.+ (4)+(5), vorhanden.

Die Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (D) können, wie bereits erwähnt, auch noch einen oder mehrere Stabilisatoren oder Puffer oder polyoxyalkylenfreie oberflächenaktive Mittel enthalten. Solche Stabilisatoren und/oder Puffer sind gewöhnlich in einer Menge von bis zu etwa 5 Gewichtsprozent oder, falls Zitronensäure oder Essigsäure verwendet wird, in einer Menge von bis zu 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht von Cyclosporin plus den Komponenten 1.1.+ (5), vorhanden. Ist auch noch ein oberflächenaktives Mittel zugegen, dann ist dieses zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 5 bis etwa 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise in einer Menge von etwa 10 bis etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht der Komponente (5), vorhanden.

DE 39 30 928 A1

Die Zusammensetzungen gemäß Definition (D) können zweckmäßigerweise auch weitere Additive, insbesondere Aromastoffe oder vor allem Antioxidationsmittel, enthalten. Die hierfür geeigneten Antioxidationsmittel und die davon anzuwendenden Mengen entsprechen dem, was oben bereits im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (E) gesagt worden ist.

Die Zusammensetzungen gemäß Definition (D) sind vorzugsweise frei oder praktisch frei von niederen Alkanolen, insbesondere von Ethanol, und sie enthalten beispielsweise weniger als 5 Prozent, vorzugsweise weniger als 2 Prozent, beispielsweise 0 Prozent bis 1 Prozent, an niederen alkanolischen Komponenten, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. 5

Die Zusammensetzungen gemäß obiger Definitionen (A) bis (C) sind auch für eine topische Verabreichung von besonderem Interesse. Zu einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gehören daher 10

(F) Zusammensetzungen gemäß obiger Definitionen (A) bis (C) für eine topische Anwendung, insbesondere eine dermale Anwendung, die beispielsweise in einer Form vorliegen, die für eine topische Anwendung geeignet oder passend ist. 15

Im Falle einer beabsichtigten topischen Verabreichung ist das Cyclosporin gewöhnlich in einer Menge von etwa 0,05 Gewichtsprozent und vorzugsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Insbesondere beträgt die Menge an vorhandenem Cyclosporin etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent. 20

Im Falle der Zusammensetzungen (F), bei denen es sich um Zusammensetzungen gemäß (A) oder (B) handelt, entspricht das relative Mengenverhältnis der Komponenten (1), (2) und (3) dem oben für solche Zusammensetzungen beispielsweise unter Bezugnahme auf die Fig. I und II beschriebenen Verhältnis. 25

Zusammensetzungen (F) in Übereinstimmung mit (C) können andererseits jede geeignete Form haben und beispielsweise in Form von Lösungen, Suspensionen, Dispersionen und regulären Emulsionen vorliegen. Die Menge der Komponente 1.1. beträgt in solchen Zusammensetzungen zweckmäßigerweise etwa 1 bis etwa 70 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 50 Gewichtsprozent, und insbesondere etwa 7 bis etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. 30

Die Zusammensetzungen (F) enthalten zweckmäßigerweise einen oder mehrere Träger oder Verdünnungsmittel und/oder andere Zusätze, die für ein Trägersystem sorgen, wie Verdickungsmittel, Emulgiermittel, Konservermittel, Befeuchtungsmittel, Farbstoffe und dergleichen. 35

Die Zusammensetzungen (F) können jede für eine topische Anwendung, wie eine Anwendung auf die Oberfläche der Haut, geeignete Form haben und daher beispielsweise als Flüssigkeit oder Halbflüssigkeit eine fließfähige Form haben, in Form eines Pulvers vorliegen oder ein topisch anwendbares Spray sein. Zu Beispielen für geeignete fließfähige Formen gehören Gele unter Einschluß von Öl-in-Wasser-Emulsionen und Wasser-in-Ol-Emulsionen, oder Mikroemulsionen, Cremes, Pasten sowie Salben und dergleichen, und auch Lotionen sowie Tinkturen und dergleichen. Zu solchen Zusammensetzungen gehören daher beispielsweise Kataplasmen und Breipackungen sowie auch transdermale Pflastersysteme. 40

Die Auswahl von Hilfsstoffen für die Herstellung solcher Formulierungen wird natürlich von der Art der gewünschten Formulierung und auch vom jeweils zu behandelnden Zustand, dem Zustand der zu behandelnden Fläche, dem Zustand der Haut und dem gewünschten Effekt bestimmt. Chronische psoriatische Flecken werden daher zweckmäßiger mit hydrophoben Zusammensetzungen auf Fettbasis behandelt, nämlich mit erfundungsgemäßen Zusammensetzungen, die eine Salbe oder Creme auf Basis von Petrolatum als Trägermedium enthält. Im Gegensatz dazu werden für die Behandlung von Krankheitszuständen unter Einschluß akutphasiger entzündlicher Prozesse günstiger stärkerhydrophile Zusammensetzungen verwendet, beispielsweise erfundungsgemäße Zusammensetzungen in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder eines Gels. Die Zusammensetzungen (F) können zwar beispielsweise niedere Alkanole, wie Ethanol, als Verdünnungsmittel oder Verdünnungskomponente enthalten, doch soll die Anwendung solcher Alkanole vorzugsweise vermieden werden, und zwar beispielsweise dann, wenn man es mit einer geschädigten Haut zu tun hat, wie dies bei Psoriasis der Fall ist. Bevorzugte Zusammensetzungen (F) sind daher frei oder praktisch frei von Alkanol, so daß sie beispielsweise weniger als 5 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 0 bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten, und insbesondere an Ethanol, enthalten. 45

Besonders bevorzugte Zusammensetzungen (F) sind Zusammensetzungen gemäß (A), (B) oder (C), die zusätzlich eine Komponente (6) als (weiteres) pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder Trägermittel enthalten, das mit der Komponente 1.1. nicht mischbar ist. Solche Zusammensetzungen haben vorzugsweise die Form einer wasserfreien oder praktisch wasserfreien Emulsion, so daß sie weniger als 10 Prozent, vorzugsweise weniger als 5 Prozent, und insbesondere weniger als 1 Prozent, Wasser enthalten. Zu solchen Emulsionen gehören sowohl Emulsionen, welche die Komponente 1.1. in der Komponente (6) enthalten, als auch Emulsionen, die die Komponente (6) in der Komponente 1.1. enthalten. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Emulsionen der Komponente 1.1. in der Komponente (6). 50

Zu geeigneten Komponenten (6) gehören beispielsweise:

6.1. Feste Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Erdölgele, wie Weißpetrolatum oder Vaseline®, Ceresin und feste Paraffine, und auch Wachse unter Einschluß tierischer, pflanzlicher und synthetischer Wachse, wie Spermacetwachs, Carnaubawachs und Bienenwachs. 55

6.2. Flüssige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise flüssige Paraffine, und Fettsäureester, wie Isopropylmyristat und Cetylpalmitat. 60

6.3. Nichtflüchtige Silikone unter Einschluß von Silikonölen und Silikonpasten sowie von Copolymerisaten aus Silikon und Polyalkylenoxid, wie sie beispielsweise im Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 109

und 1110 (1989) von Fiedler beschrieben werden, beispielsweise die unter der Warenbezeichnung Piroethicon bekannten und im Handel erhältlichen Produkte.

Die Komponenten (6) sind in den Zusammensetzungen (F) zweckmäßigerverweise in einer Menge von bis zu 5 etwa 80 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis etw. 70 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge von etwa 25 bis etwa 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Durch Anwendung einzelner Zusätze (6) oder von Gemischen hiervon lassen sich Emulsionen in flüssiger oder halbfester Form erhalten, was beispielsweise von den für eine topische Anwendung gewünschten Bedürfnissen abhängt.

Die Zusammensetzungen (F) enthalten auch ein oberflächenaktives Mittel. Zu geeigneten oberflächenaktiven Mitteln gehören insbesondere lipophile oberflächenaktive Mittel unter Einschluß der oben unter 3.2.1 bis 3.2.7. erwähnten Mittel, und vor allem oberflächenaktive Mittel mit HLB-Werten von etwa 5 bis 7. Beispiele für oberflächenaktive Mittel, die sich vor allem für Zusammensetzungen (F) eignen, sind unter anderem die oben unter 3.1.2. und 3.2.3. beschriebenen oberflächenaktiven Mittel und auch Glycerinmonostearat, Propylenglykolmonostearat, Diethylenglykolmonostearat und Glycerinricinoleat.

Die oberflächenaktiven Mittel sind in den Zusammensetzungen (F) zweckmäßigerverweise in einer Menge bis zu etwa 60 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, und vorzugsweise von etwa 10 bis etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Die Zusammensetzungen (F) können auch eines oder mehrere Mittel zur Förderung der Konsistenz enthalten, beispielsweise mikrokristalline Wachse, Pflanzenöle, wie Olivenöl, Maisöl und Kernöl, und Pflanzenöldeivate unter Einschluß von hydrierten Pflanzenölen und Pflanzenölteiglyceriden, die beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden sind.

Die Zusammensetzungen (F) enthalten zweckmäßigerverweise ferner auch: ein Antioxidationsmittel, wie irgendein Antioxidationsmittel der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) beschriebener Art, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;

ein antibakterielles Mittel, wie Benzylalkohol, Methylparaben, Propylparaben, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure, Sorbinsäure oder Chlorbutanol, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,05 bis etwa 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;

einen Stabilisator, wie mikrokristalline Stärke, Natrium-EDTA oder Magnesiumsulfat, der beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; und/oder

ein Mittel zur Verbesserung der Hautpenetration, wie eine einfach oder mehrfach ungesättigte C₁₂–C₂₄-Fettsäure oder einen entsprechenden Alkohol, beispielsweise Vaccensäure, cis-Vaccensäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaidinsäure, Ölsäure, Petroselinsäure, Erucasäure oder Nervonsäure oder entsprechende Alkohole hierunter, insbesondere Oleinsäure oder Oleylalkohol, oder 1-Dodecylazacycloheptan-2-on, das auch als Azon bekannt ist, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 190 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und ein solches Mittel ist beispielsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 20 Gewichtsprozent, zweckmäßigerverweise etwa 3 bis etwa 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Ferner gehört zur vorliegenden Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der oben definierten Art, beispielsweise zur Herstellung von Zusammensetzungen der oben unter (A) bis (F) definierten Art, das darin besteht, daß die einzelnen Bestandteile innig miteinander vermischt und die erhaltene Zusammensetzung erforderlichenfalls zu Einheitsdosierungsformen compoundiert wird, indem die jeweilige Zusammensetzung beispielsweise in Gelatinekapseln, wie Weichgelatinekapseln oder Hartgelatinekapseln, abgefüllt wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht in einem Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung der oben unter (A) bis (D) definierten Art, und dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß ein

Cyclosporin, wie Ciclosporin, innig vermischt wird mit einer Komponente 1.1. gemäß obiger Definition unter Bildung einer Zusammensetzung gemäß obiger Definition (C) und gegebenenfalls mit einer Komponente (5) unter Bildung einer Zusammensetzung gemäß obiger Definition (D) oder mit einer Komponente 1.2. gemäß obiger Definition, wobei diese Bestandteile wahlweise, falls eine Komponente 1.1. verwendet wird, oder notwendigerweise, falls eine Komponente 1.2. angewandt wird, weiter mit einer Komponente (2) und mit einer Komponente (3) der oben angegebenen Definition vereinigt werden und wobei die relativen Mengenverhältnisse der Komponenten 1.1. oder 1.2., (2) und (3) so gewählt werden, daß sich eine Zusammensetzung gemäß obiger Definition (A) ergibt, und die erhaltene Zusammensetzung (A) ferner erforderlichenfalls mit Wasser zusammengebracht wird, so daß sich eine Zusammensetzung mit obiger Definition (B) ergibt, und die erhaltenen Zusammensetzungen (A), (C) oder (D) erforderlichenfalls zu Einheitsdosierungsformen, wie Weichgelatinekapseln oder

Hartgelatinekapseln, compoundiert werden.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in der Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung einer Zusammensetzung mit der obigen Definition (A), und dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Cyclosporin, wie Ciclosporin, innig vermischt wird mit einer Komponente 1.1. oder 1.2. der oben definierten Art und mit einer Komponente (2) und einer Komponente (3) der oben definierten Art, wobei die relativen Mengenverhältnisse der Komponenten 1.1. oder 1.2., (2) und (3) in Abhängigkeit von der Qualität des verwendeten Cyclosporins so ausgewählt werden, daß sich ein Mikroemulsionsvorkonzentrat ergibt, nämlich eine Zusammensetzung, die durch Zugabe zu Wasser, beispielsweise in einem Verhältnis von wenigstens 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw) (Zusammensetzung : H₂O), ein System ergibt, das eine disperse oder teilchenförmige

DE 39 30 928 A1

Phase enthält, bei welcher die einzelnen Teilchen eine Größe von weniger als 200 nm (2000 Å), vorzugsweise etwa 10 nm (100 Å) bis etwa 100 nm (1000 Å), haben.

Das für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bevorzugte Cyclosporin ist Ciclosporin. Ein weiteres bevorzugtes Cyclosporin, auf das sich die Lehre der vorliegenden Erfindung anwenden lässt, ist [Nva]²-Ciclosporin, das auch als Cyclosporin G bekannt ist.

Durch die folgenden Beispiele werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weiter erläutert. Die Beispiele 1, 2, 4, 5 und 7 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen in oralen Einheitsdosierungsformen, die sich beispielsweise zur Verhinderung einer Abstoßung von Transplantaten oder zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, wie autoimmunen Krankheiten oder Zuständen der oben beschriebenen Art, eignen, wenn sie in 1 bis 5 Einheitsdosen pro Tag verabreicht werden. Die Beispiele 3 und 6 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen für eine topische Anwendung, die sich beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis oder Kontaktdermatitis, Psoriasis oder Haarausfall eignen, indem diese Zusammensetzungen in regelmäßigen Zeitabständen, beispielsweise einmal, zweimal oder dreimal pro Tag, an der therapeutisch zu behandelnden gewünschten Stelle, beispielsweise einer Stelle mit einer dermatitischen Reaktion oder einer psoriatischen Schädigung oder an der Kopfhaut, angewandt werden.

Die Beispiele werden unter besonderer Bezugnahme auf Ciclosporin beschrieben. Durch Anwendung anderer geeigneter Cyclosporine lassen sich jedoch vergleichbare Zusammensetzungen herstellen. Insbesondere können vergleichbare Zusammensetzungen in allen Fällen durch Anwendung von [Nva]²-Ciclosporin anstelle von Ciclosporin in der gleichen Menge, wie sie für Ciclosporin angezeigt ist, erhalten werden.

Beispiel 1

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines Mikroemulsionsvorkonzentrats

1.1. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	180,0
2.1. Miglyol 812	90,0
3.1.1. Cremophor RH 40	<u>180,0</u>
Gesamtmenge	500,0

Das Cyclosporin wird unter Röhren bei Raumtemperatur in der Komponente 1.1. gelöst, und die erhaltene Lösung wird unter weiterem Röhren mit den Komponenten 2.1. und 3.1.1. versetzt. Das gebildete Gemisch wird in eine Hartgelatinekapsel mit der Größe 1 abgefüllt und die Kapsel wird unter Anwendung der Quali-Seal-Technik verschlossen.

In analoger Weise lassen sich auch die folgenden Zusammensetzungen herstellen und in Hartgelatinekapseln mit den Größen 1 oder 2 abfüllen.

1.2. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	180,0
2.1. Miglyol 812	78,0
3.1.1. Cremophor RH 40	<u>192,0</u>
Gesamtmenge	500,0

1.3. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	200,0
2.1. Miglyol 812	60,0
3.1.1. Nikkol HCO-40	120,0
Ethanol*)	19,0
Ascorbylpalmitat**) (<u>1,0</u>
Gesamtmenge	450,0

*) Lösungsmittel (hydrophile Phase)
 **) Antioxidationsmittel

DE 39 30 928 A1

	1.4. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
5	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1. Glycofural 75	100,0
	2.1. Miglyol 812	75,0
	3.1.7. Lecithin	<u>75,0</u>
	Gesamtmenge	300,0
10	1.5. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
15	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	1.1. Glycofural 75	260,0
	1.2. Propylenglykol	50,0
	2.1. Myritol 318	100,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	340,0
	BHA*)	<u>5,0</u>
20	Gesamtmenge	855,0
	*) Antioxidationsmittel	
	1.6. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
25	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.2. 1,2-Propylenglykol	68,0
	2.1. Miglyol 812	68,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	250,0
30	3.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>24,0</u>
	Gesamtmenge	460,0
	*) Colösungsmittel	
35	1.7. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
40	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.2. 1,2-Propylenglykol	68,0
	2.1. Miglyol 812	24,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	250,0
	3.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>68,0</u>
45	Gesamtmenge	460,0
	*) Colösungsmittel	
50	1.8. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
55	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	1.2. 1,2-Propylenglykol	75,0
	2.1. Miglyol 812	25,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	150,0
	3.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>150,0</u>
60	Gesamtmenge	500,0
	*) Colösungsmittel	
65	1.9. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.2. 1,2-Propylenglykol	200,0
	2.1. Miglyol 812	50,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	150,0
	3.2.7. Generol 122 E16*)	<u>50,0</u>
	Gesamtmenge	500,0
	*) Colösungsmittel	

1.10. Komponente

Menge (mg/Kapsel)

Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.2. 1,2-Propylenglykol	75,0
2.1. Miglyol 812	75,0
3.1.1. Cremophor RH 40	250,0
3.2.7. Generol 122 E25*)	<u>50,0</u>
Gesamtmenge	500,0

*) Colösungsmittel

5

10

Die Zusammensetzungen 1.1., 1.2., 1.6. und 1.7. sind besonders bevorzugt.

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. lassen sich in allen Fällen auch herstellen, wenn man das Glycofurol durch eine gleiche oder vergleichbare Menge an Transcutol ersetzt.

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. können auch hergestellt werden, wenn man anstelle von 50 mg Cyclosporin 15, 20 oder 100 mg Cyclosporin, wie Ciclosporin, verwendet und die Mengen der restlichen Bestandteile für die jeweilige Zusammensetzung wie angegeben beläßt.

Beispiel 2

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines verdickten Mikroemulsionsvorkonzentrats

20

2.1. Komponente

Menge (mg/Kapsel)

Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	100,0
2.1. Miglyol 812	90,0
3.1.1. Cremophor RH 40	180,0
4.2. Methocel K100	<u>100,0</u>
Gesamtmenge	600,0

25

30

Cyclosporin und die Komponenten 1.1. bis 3.1.1. werden wie beim Beispiel 1 miteinander vereinigt, und das erhaltene Gemisch wird bis zur Homogenität mit der Komponente 4.2. vermischt. Das erhaltene Produkt wird dann in Hartgelatinekapseln mit der Größe 2 abgefüllt.

35

In analoger Weise werden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

2.2. Komponente

Menge (mg/Kapsel)

Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	180,0
2.1. Miglyol 812	90,0
3.1.1. Cremophor RH 40	180,0
4.6. Aerosil 200	9,0
4.2. Methocel K100	<u>100,0</u>
Gesamtmenge	609,0

40

45

2.3. Komponente

Menge (mg/Kapsel)

Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
1.1. Glycofurol	210,0
2.1. Myritol 318	90,0
3.1.1. Nikkol HCO-60	170,0
4.2. Klucel EF	<u>30,0</u>
Gesamtmenge	600,0

50

55

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 2.1. bis 2.3. werden dadurch hergestellt, daß anstelle von Glycofurol Transcutol in einer gleichen oder vergleichbaren Menge verwendet wird.

60

65

DE 39 30 928 A1

Beispiel 3

Herstellung topisch anwendbarer Formen vom Typ Mikroemulsionsvorkonzentrat

	Komponente	Gewichtsprozent
5	Cyclosporin, wie Ciclosporin	0,1
10	1.1. Gi; Glycofurol	50,0
	2.1. Migrol 812	16,6
	3.1.1. Cremophor RH 40	33,3

15 Die obige Zusammensetzung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt. Eine vergleichbare Zusammensetzung wird durch Verwendung von Transcutol anstelle von Glycofurol hergestellt. Die Zusammensetzung kann als Basis für eine Creme, ein Gel und dergleichen dienen, indem sie mit weiteren Additiven, wie hydrokolloidalen Verdickungsmitteln, Paraffinen und dergleichen der oben beschriebenen Art kombiniert wird.

Beispiel 4

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines regulären Emulsionsvorkonzentrats

	4.1. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
25	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	1.1. Transcutol	154,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	146,0
	3.2.1. Labrafil M 1944 CS	50,0
30	Gesamtmenge	450,0

35 Das Cyclosporin wird unter Rühren bei Raumtemperatur in der Komponente 1.1. gelöst, und die erhaltene Lösung wird unter weiterem Rühren mit den Komponenten 3.1.1. und 3.2.1. versetzt. Das erhaltene Gemisch wird in Hartgelatinekapseln der Größe 1 abgefüllt, und die Kapseln werden unter Anwendung der Quali-Seal-Technik verschlossen.

In analoger Weise werden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt und gegebenenfalls in Hartgelatinekapseln der Größen 1 oder 2 abgefüllt.

	4.2. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
40	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.1. Transcutol	80,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	75,0
	3.2.1. Labrafil M 2130 CS	25,0
45	Gesamtmenge	230,0

	4.3. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
50	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	1.1. Glycofurol 75	150,0
	3.1.1. Nikkol HCO-40	200,0
55	Gesamtmenge	450,0

	4.4. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
60	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.1. Transcutol	100,0
	3.1.1. Cremophor RH 40	94,0
	3.2.1. Labrafil M 1944	31,0
65	Gesamtmenge	275,0

Unter Ersatz von Transcutol in den Zusammensetzungen 4.1., 4.2. oder 4.4. durch eine gleiche oder vergleichbare Menge an Glycofurol oder unter Ersatz von Glycofurol in der Zusammensetzung 4.3. durch eine gleiche oder vergleichbare Menge an Transcutol können vergleichbare Zusammensetzungen hergestellt werden.

DE 39 30 928 A1

Beispiel 5

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines verdickten Emulsionskonzentrats

5.1. Komponente	Menge (mg/Kapsel)	5
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0	
1.1. Transcutol	80,0	
3.1.1. Cremophor RH 40	75,0	
3.2.1. Labrafil M 1944 CS	25,0	10
4.1. Eudragit E	50,0	
Gesamtmenge	280,0	

Die Komponenten 3.1.1., 3.2.1. und 4.1. werden unter Rühren und leichtem Erwärmen mit der Komponente 1.1. vereinigt und darin gelöst. Unter leichtem Erwärmen und weiterem Rühren wird dann Cyclosporin zugesetzt, worauf das erhaltene Produkt in Hartgelatinekapseln mit der Größe 2 abgefüllt und darin eingesiegelt wird.

In analoger Weise werden auch die folgenden Zusammensetzungen hergestellt und gegebenenfalls in Hartgelatinekapseln mit den Größen 1 oder 2 abgefüllt.

5.2. Komponente	Menge (mg/Kapsel)	20
Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0	
1.1. Transcutol	180,0	
3.1.4. Pluronic F68	140,0	
3.1.6. Natriumlaurylsulfat	5,0	25
4.2. Natriumcarboxymethylcellulose	25,0	
Gesamtmenge	350,0	

5.3. Komponente	Menge (mg/Kapsel)	30
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0	
1.1. Transcutol	163,0	
3.1.1. Cremophor RH 40	100,0	
3.2.1. Labrafil M 1944 CS	35,0	35
4.3. Kollidon 30	72,0	
Gesamtmenge	420,0	

Vergleichbare Zusammensetzungen können auch durch Verwendung von Glycofurol in einer gleichen oder vergleichbaren Menge anstelle von Transcutol hergestellt werden.

Beispiel 6

Herstellung topischer Dosierungsformen vom Typ einer Emulsion

Die folgenden Formulierungen werden durch innige Vermischung der angegebenen Bestandteile analog zu den obigen Beispielen 2 und 5 hergestellt, wodurch sich für eine topische Anwendung geeignete Salbenzubereitungen ergeben.

6.1. Komponente	Gewichtsprozent	55
Cyclosporin, wie Ciclosporin	0,1	
1.1. Transcutol	15,0	
3.1.1. Cremophor RH 40	5,0	
3.2.1. Labrafil M 213	15,0	
3.2.5. Glycerinmonostearat	10,0	
6.2. Weißpetrolatum	54,9	60

	6.2. Komponente	Gewichtsprozent
5	Cyclosporin, wie Ciclosporin	0,1
	1.1. Glycofurool	15,0
	3.2.5. Glycerinmonostearat	8,0
	6.1. Mineralöl	39,0
	6.2. Weißpetrolatum	37,9

10

Beispiel 7**Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines Zuckeresters**

	7.1. Bestandteile	Menge (mg/Kapsel)
15	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.1. Transcutol	100,0
	(5) Saccharosemonolaurat L-1695*)	<u>312,5</u>
20	Gesamtmenge	462,5
	7.2. Bestandteile	Menge (mg/Kapsel)
25	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.1. Transcutol	80,0
	(5) Saccharosemonolaurat L-1695*)	<u>312,5</u>
30	Gesamtmenge	442,5
	7.3. Bestandteile	Menge (mg/Kapsel)
35	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	1.1. Glycofurool	100,0
	(5) Saccharosemonolaurat L-1695*)	<u>312,5</u>
40	4.2. Klucel LF	<u>50,0</u>
	Gesamtmenge	512,5

*) Hierbei handelt es sich um ein von Mitsubishi-Kasei Food Corporation, Tokyo 104, Japan, erhältliches Produkt mit folgenden physikalischen Daten: HLB-Wert = wenigstens 12,3, Reinheit des Laurylesterrests = wenigstens 95 Prozent, Schmelzpunkt = etwa 35°C, Zersetzung bei etwa 235°C, Oberflächenspannung einer 0,1gewichtsprozentigen wäßrigen Lösung = etwa 72,0 Dyn/cm bei 25°C.

Die Zusammensetzung von Beispiel 7.1. wird dadurch hergestellt, daß Cyclosporin und die Komponente (5) unter Rühren und Erwärmen mit einem Ölbad bei 100°C in der Komponente 1.1. gelöst werden. Die Zusammensetzungen der Beispiele 7.2. und 7.3. werden analog dazu hergestellt.

Die erhaltenen Zusammensetzungen werden unter Erwärmung in Hartgelatinekapseln mit der Größe 1 (Zusammensetzungen 7.1. und 7.2.) oder mit der Größe 0 (Zusammensetzung 7.3.) abgefüllt.

Die Brauchbarkeit der erfundungsgemäßen Zusammensetzungen kann an Tierversuchen oder klinischen Versuchen gezeigt werden, die beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Prüfung der Bioverfügbarkeit erfundungsgemäßer Zusammensetzungen am Hund**a) Zu prüfende Zusammensetzungen**

55	Zusammensetzung I	gemäß Beispiel 1.1
	Zusammensetzung II	gemäß Beispiel 1.2
	Zusammensetzung III	gemäß Beispiel 1.6
	Zusammensetzung IV	gemäß Beispiel 2.1
	Zusammensetzung V	gemäß Beispiel 2.2
60	Zusammensetzung VI	gemäß Beispiel 4.4
	Zusammensetzung VII	gemäß Beispiel 5.3

b) Prüfmethode

Es wird mit Gruppen aus 8 Beagle-Hunden (männlich, etwa 11 bis 13 kg) gearbeitet. Die Tiere erhalten innerhalb von 18 Stunden vor Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung kein Futter, haben bis zur Verabreichung jedoch freien Zugang zu Wasser. Die zu prüfenden Zusammensetzungen werden mit einer Magensonde verabreicht, worauf 20 ml einer 0,9%igen Lösung von NaCl verabfolgt werden. 3 Stunden nach Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung gewährt man den Tieren freien Zugang zu Futter und

DE 39 30 928 A1

Wasser. Aus der Vena saphena werden Blutproben von jeweils 2 ml (oder 5 ml für den Blindversuch) entnommen und in EDTA enthaltenden 5 ml Plastikröhren gesammelt, und zwar 15 Minuten vor der Verabreichung (Blindprobe) sowie 0,5 Stunden, 1 Stunde, 1,5 Stunden, 2 Stunden, 3 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Verabreichung. Die Blutproben werden während der Prüfung bei -18°C aufbewahrt.

Die Blutproben werden durch einen Radioimmunversuch (RIA) analysiert. Die Flächen unter den Kurven für die Wirkstoffkonzentration im Blut gegen die Zeit werden unter Anwendung des Trapezverfahrens berechnet. Die Schwankungsbreite wird hinsichtlich der AUC -Werte (Fläche unter der Kurve), des C_{max} -Werts (maximale Konzentration) und des T_{max} -Werts (maximale Zeit) analysiert.

c) Versuchsergebnisse

Die berechneten Mittelwerte für die AUC -Werte (in $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{ml}^{-1}$) und die C_{max} -Werte (in ng/ml^{-1}) von typischen Prüfungen gehen aus der folgenden Tabelle hervor, und zwar zusammen mit der berechneten Schwankungsbreite der Antwort zwischen Versuchstieren, welche die gleiche Zusammensetzung erhalten (CV-Werte).

Zusammensetzung	AUC -Werte (0–24 h)	CV-Werte (%)	C_{max}	CV-Werte (%)
I	2969	46,1	655	42,4
II	3315	35,9	606	29,0
III	3392	33,0	623	25,0
IV	4010	35,1	756	30,0
V	2769	27,8	469	21,7
VI	2375	40,3	518	29,2
VII	2329	23,1	470	36,1

Den Daten der obigen Tabelle ist zu entnehmen, daß die erfindungsgemäß Zusammensetzungen eine hohe Bioverfügbarkeit (AUC -Werte und C_{max} -Werte) aufweisen, die mit einer verhältnismäßig niederen Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort der Probanden sowohl für die AUC -Werte als auch die C_{max} -Werte gekoppelt ist.

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Anwendung anderer Zusammensetzungen gemäß der obigen Beispiele 1, 2, 4, 5 und 7, und insbesondere mit der Zusammensetzung von Beispiel 1 erhalten.

Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäß Zusammensetzungen bei oraler Verabreichung können auch in klinischen Versuchen gezeigt werden, die beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Die Probanden sind erwachsene Freiwillige, beispielsweise professionell erzogene Männer mit einem Alter von 30 bis 55 Jahren. Die Probandengruppen umfassen zweckmäßigerverweise 12 Männer.

Es werden die folgenden Einschlußkriterien/Ausschlußkriterien angewandt.
Einschlußkriterien:

normales ECG, normaler Blutdruck und normale Herzgeschwindigkeit, Körpergewicht 50 bis 95 kg.

Ausschlußkriterien:

klinisch signifikanter, zwischenzeitlich auftretender medizinischer Zustand, der die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus, die Ausscheidung oder die Sicherheit des Wirkstoffs stören kann, Symptome einer signifikanten klinischen Krankheit während der zweiwöchigen Vorversuchszeit, klinisch relevante abnormale Laborwerte oder im Elektrokardiogramm, Notwendigkeit einer begleitenden Medikation während des gesamten Verlaufs der Prüfung, Verabreichung irgendeines Wirkstoffs, von dem man weiß, daß er für ein größeres Organ system eine wohldefinierte potenzielle Toxizität aufweist, innerhalb der davorliegenden 3 Monate, Verabreichung irgendeines zu untersuchenden Wirkstoffs innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Prüfung, Krankheitsgeschichte einer Allgemeinmittelabhängigkeit oder Alkoholabhängigkeit, Verlust von 500 ml Blut oder mehr innerhalb der vergangenen 3 Monate, störende Reaktion oder Hypersensitivität auf den Wirkstoff, Krankheitsgeschichte einer einer therapeutische Behandlung mit einem Wirkstoff notwendig machenden Allergie, positive Reaktion auf Hep-B/HIV.

Vor und nach dem Versuch wird eine vollständige physikalische Untersuchung durchgeführt und ein ECG gemacht. Innerhalb einer Zeitdauer von einem Monat vor dem Versuch und nach dem Versuch werden die folgenden Parameter ermittelt.

Blut:

Auszählung der roten Blutzellen, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytensedimentation, Auszählung der weißen Blutzellen, Schleim, Blättchenauszählung und Glucosegehalt nach einem Fasten.

Serum/Plasma:

Gesamtprotein und Elektrophorese, Cholesterin, Triglyceride, Na^+ , K^+ , Fe^{++} , Ca^{++} , Cl^- , Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, GT, Alkaliphosphatase, Gesamtbilirubin, α -Amylase.

Harn:

pH-Wert, Microalbumin, Glucose, Erythrozyten, Ketonkörper, Sediment.

Einen Monat vor Beginn des Versuchs wird auch der Creatininwert bestimmt.

Die Probanden erhalten die zu prüfenden Zusammensetzungen jeweils in willkürlicher Reihenfolge. Die Verabreichung der Zusammensetzungen erfolgt oral einmal in einer Gesamtdosis von 150 mg Cyclosporin, wie

DE 39 30 928 A1

Ciclosporin, wobei man zwischen jeder Verabfolgung wenigstens 14 Tage vergehen läßt.

Die Verabreichung wird am Morgen nach einem Fasten von 10 Stunden durchgeführt, wobei lediglich ein Trinken von Wasser erlaubt ist. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung sind lediglich koffeinfreie Getränke erlaubt. Die Probanden dürfen innerhalb von 12 Stunden nach der Verabfolgung nicht rauchen. Die Probanden erhalten 4 Stunden nach der Verabreichung eine standardisierte Mahlzeit.

Die Entnahme von Blutproben (jeweils 2 ml) erfolgt 1 Stunde vor der Verabreichung und 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 und 32 Stunden nach der Verabreichung. Zur Bestimmung des Creatinins werden unmittelbar vor der Verabreichung sowie 12, 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung Blutproben von jeweils 2 ml entnommen. Proben zur Bestimmung des Cyclosporins werden zu jedem Zeitpunkt in zwei mit EDTA beschichteten Polystyrolröhren (jeweils 1 ml) gesammelt und nach einer leichten Durchmischung bei -20°C eingefroren. Das Cyclosporin wird im Gesamtblut unter Anwendung eines Radioimmunversuchs (RIA) mit einem spezifischen und/oder unspezifischen MAB-Assay geprüft, wobei die Detektionsgrenze in beiden Fällen etwa 10 ng/ml beträgt.

Bei einem solchen Versuch wird die obige erfundungsgemäß Zusammensetzung I (die in einer Hartgelatinekapsel eingeschlossen ist) mit der folgenden Zusammensetzung X verglichen.

Zusammensetzung X = (derzeitige Trinklösung Sandimmun oral [Vergleichszusammensetzung des Standes der Technik])

Eine Einheitsdosierungsform (Weichgelatinekapsel) enthält folgende Bestandteile:

20	Ciclosporin	50 mg
	Labrafil	150 mg
	Ethanol	50 mg
	Maisöl	50 mg
	Gesamtmenge	<u>463 mg pro Dosierung</u>

25

Bei einem in dieser Weise durchgeföhrten Versuch ergibt sich ein Bioverfügbarkeitswert von 149,0% ($\pm 48\%$) für die Zusammensetzung I im Vergleich der Zusammensetzung X (welcher der Bioverfügbarkeitswert 100% zugeordnet wird). Die AUC-Werte (0 bis 32 Stunden ng · h/ml) und die C_{max}-Werte (ng/ml) für die Zusammensetzung I betragen 2992 (± 627) und 882 (± 18) im Vergleich zu 2137 (± 606) und 515 (± 180) für die Zusammensetzung X.

Die Fig. III und IV der Zeichnung zeigen übereinander angeordnete graphische Darstellungen eines solchen Versuchs für die Konzentration von Ciclosporin im Gesamtblut für alle 12 Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung der Zusammensetzung I (Fig. III) und der Zusammensetzung X (Fig. IV) jeweils in einer Menge, die eine Dosis an Ciclosporin von 150 mg ergibt, und zwar bestimmt nach einem spezifischen monokonalen Radioimmunversuch (RIA). Die Blutkonzentration (in ng/ml) ist vertikal aufgetragen, während die Zeit (in h) horizontal aufgetragen ist.

Ein Vergleich der Fig. III und IV zeigt eindeutig die ausgeprägte Herabsetzung der Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort zwischen den Probanden hinsichtlich der ermittelten Parameter für die Bioverfügbarkeit nach Verabreichung der Zusammensetzung I im Vergleich zur Zusammensetzung X. Der ermittelte Koeffizient für die Schwankungsbreite (Variabilität) [(Standardabweichung/Mittelwert) × 100] hinsichtlich der C_{max}-Werte macht bei der Zusammensetzung X 35% aus, während dieser Wert für die Zusammensetzung I im Vergleich dazu bei nur 20% liegt.

Ähnliche oder vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch durch orale Verabreichung anderer erfundungsgemäßer Zusammensetzungen, wie der in den Beispielen beschriebenen Zusammensetzungen, und insbesondere der Zusammensetzungen von Beispiel I, erzielen.

Prüfung topischer Formen in vivo

50 Prüfung der allergischen Kontaktdermatitis am Meerschweinchen

Meerschweinchen (Hartley, männlich, 400 bis 500 g) werden durch Behandlung mit 50 µl einer 0,5%igen Zubereitung von DNFB in Acetona/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert, die auf markierte Flächen der rasierten linken und rechten Körperseite aufgebracht wird. Diese Reizung ruft eine allergische Entzündung hervor, was zu einer Rötung und einer zellulären Infiltration (Anschwellung) der Haut führt. Die zu prüfenden Zusammensetzungen, wie die Zusammensetzungen der obigen Beispiele 3, 6.1 oder 6.2, werden in einer Menge von 200 bis 250 mg mit einem Spatel auf die mit DNFB behandelte Hautfläche der rechten Körperseite aufgebracht. In ähnlicher Weise wird die Hautfläche der linken Körperseite mit Placebo als Kontrolle behandelt. Die Anwendung der zu prüfenden Zusammensetzung und des Placebos erfolgt fünfmal in Intervallen von 20 Minuten, 8 Stunden, 24 Stunden, 32 Stunden und 48 Stunden nach dem Zeitpunkt der Einleitung einer allergischen Entzündung. Vor jeder Behandlung wird die Dicke der Haut an der Stelle der Anwendung bestimmt und dann wiederum 8 Stunden nach der letzten Anwendung, indem man die Haut unter Bildung einer Falte anhebt und die Dicke dieser Falte mißt. Ferner wird durch visuelle Bestimmung nach einer von 0 bis 4 reichenden Skala auch das Ausmaß der Rötung oder Entzündung ermittelt. Die Wirksamkeit der zu prüfenden Präparation zur Verhinderung einer entzündlichen Antwort wird durch Vergleich mit den Ergebnissen bestimmt, die für die mit Placebo behandelten Hautflächen an den seitlichen Körperteilen erhalten worden sind.

Bei dieser Prüfmethode ergibt sich eine wesentliche Verringerung der Anschwellung der Haut im Vergleich zum Placebo nach der ersten Anwendung der zu prüfenden Zusammensetzung, wie einer Zusammensetzung

DE 39 30 928 A1

gemäß den Beispielen 3, 6.1 oder 6.2, und diese Verringerung der Dicke der Anschwellung der Haut hält bis zur Beendigung des Versuchs an.

Die beim obigen Versuch für die Zusammensetzung von Beispiel 3 erhaltenen Ergebnisse sind der folgenden tabellarischen Aufstellung zu entnehmen.

Zeit nach Einleitung einer allergischen Entzündung (Stunden)	8	24	32	48	56
Prozentuale Hemmung der Anschwellung der Haut gegenüber dem Placebo als Kontrolle	56	68	76	75	73

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Cyclosporin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein sogenanntes Mikroemulsionskonzentrat darstellt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner
 - (1) eine hydrophile Phase,
 - (2) eine lipophile Phase und
 - (3) ein oberflächenaktives Mittel enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie
 - 1.1. einen pharmazeutisch annehmbaren C₁–C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols oder
 - 1.2. 1,2-Propylenglykolals hydrophile Komponente enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie Transcutol oder Glycofurool als hydrophile Komponente enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Fettsäuretriglycerid mittlerer Kettenlänge als lipophile Komponente enthält.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Cyclosporin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Mikroemulsion ist.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Zusammensetzung nach Anspruch 1 und Wasser enthält.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Cyclosporin als Wirkstoff zusammen mit 1.1. einem pharmazeutisch annehmbaren C₁–C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols enthält.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner (5) einen Fettsäuresaccharidmonoster enthält.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie etwa 15 bis etwa 85 Prozent der Komponente 1.1., etwa 2 bis etwa 40 Prozent der Komponente (2) und etwa 15 bis etwa 85 Prozent der Komponente (3), jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten 1.1.+(2)+(3), enthält.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie etwa 3 bis etwa 35 Prozent der Komponente 1.2., etwa 2 bis etwa 35 Prozent der Komponente (2) und etwa 45 bis etwa 90 Prozent der Komponenten 1.2.+(2)+(3), enthält.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß in ihr das Cyclosporin in einer Menge von etwa 2 bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf die Gesamtmenge von Cyclosporin + Komponente 1.1. oder 1.2.+(2)+(3), anwesend ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß in ihr das Cyclosporin und die Komponente 1.1. in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 200 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente 1.1.) vorhanden ist und das Cyclosporin und die Komponente (5) darin in einem Verhältnis von etwa 1 : 3 bis 200 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente (5)) zugegen sind.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Einheitsdosierungseinheiten vorliegt und etwa 5 bis etwa 200 mg Cyclosporin pro Einheitsdosierung enthält.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin Ciclosporin ist.

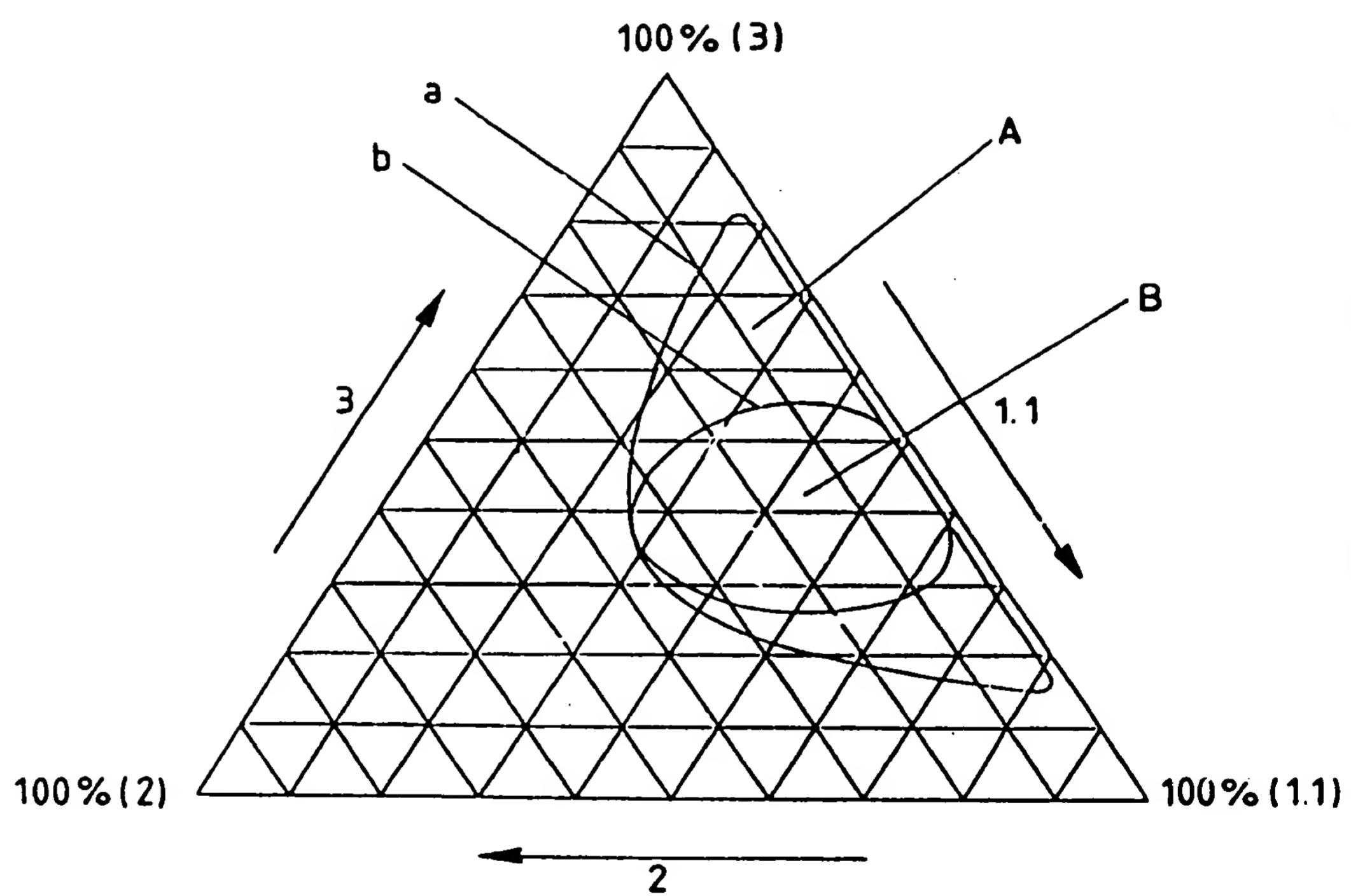
Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:
Int. Cl. 5:
Offenlegungstag:

DE 39 30 928 A1
A 81 K 37/02
22. März 1990

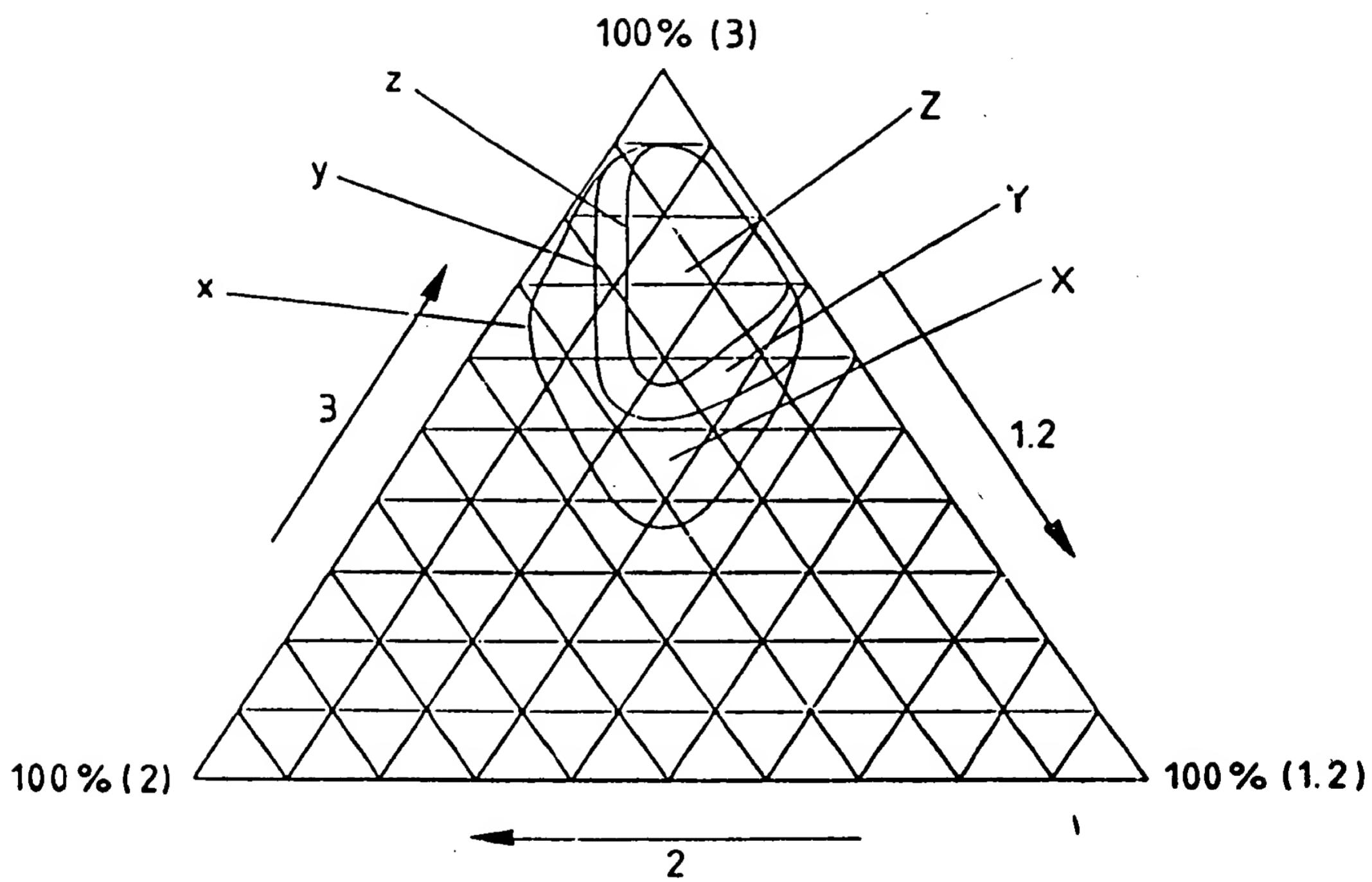
FIG. 1



ZEICHNUNGEN SEITE 2

Nummer: DE 39 30 928 A1
Int. Cl. 5: A 61 K 37/02
Offenlegungstag: 22. März 1990

FIG. 2



ZEICHNUNGEN SEITE 3

Nummer:

Int. Cl. 5:

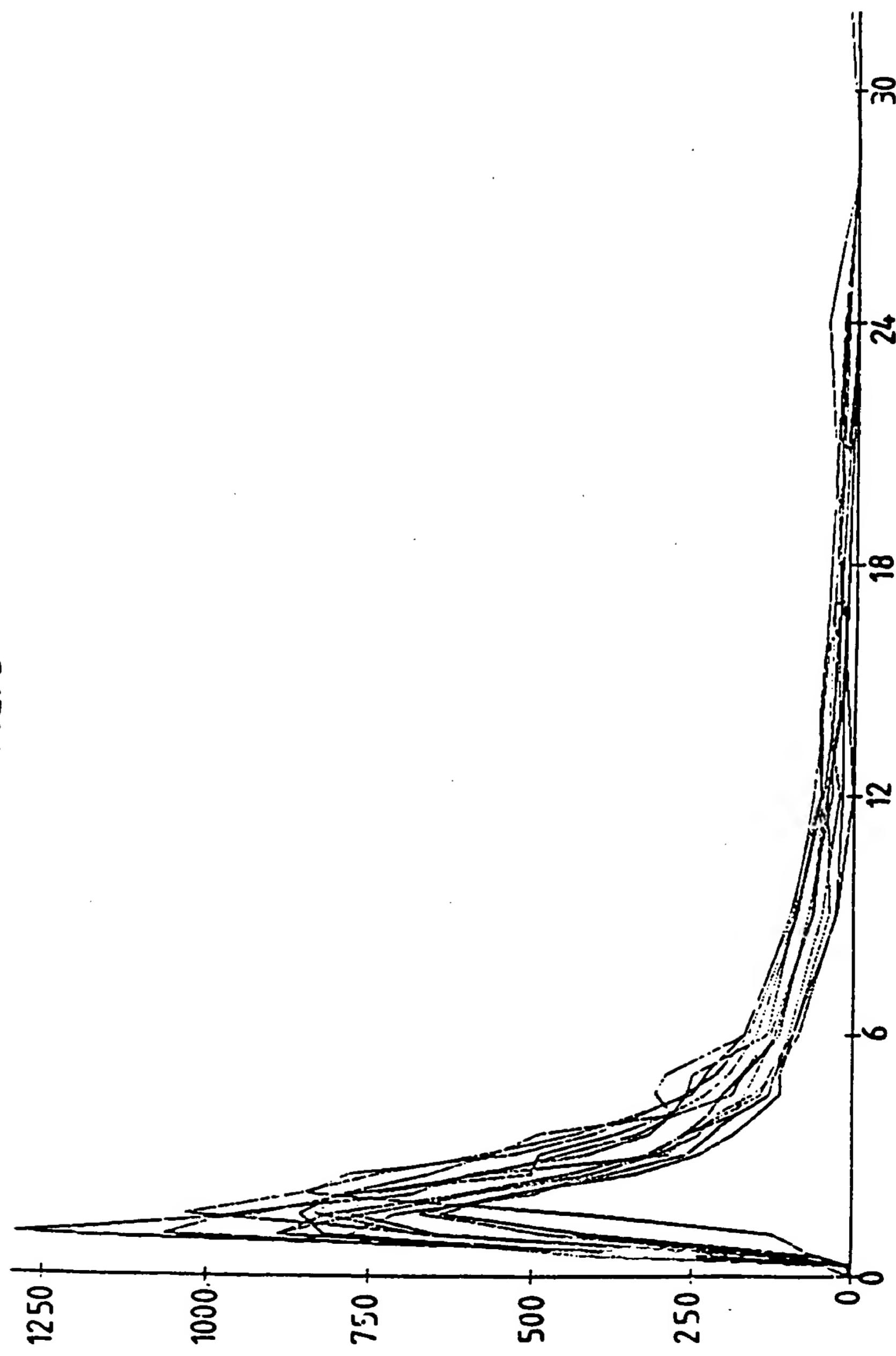
Offenlegungstag:

DE 39 30 928 A1

A 61 K 37/02

22. März 1990

FIG. 3



ZEICHNUNGEN SEITE 4

Nummer: DE 39 30 928 A1
Int. Cl. 5: A 61 K 37/02
Offenlegungstag: 22. März 1990

FIG. 4

